JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE.

HERAUSGEGEBEN VON

H. WIELAND

BAND **555.**

MIT 18 FIGUREN IM TEXT

1944

VERLAG CHEMIE, G. m. b. H., BERLIN

Alle Rechte, insbesondere das
der Übersetzung, vorbehalten

Copyright by Verlag Chemie,
G. m. b. H., Berlin 1944

Printed in Germany

Druck von Robert Noske in Borna-Leipzig

QD1
J9
v.555-556

Inhalt des **555.** Bandes.

Seite

Heinrich Wieland und Wilhelm Weißkopf, Zum Abbau des Vomicins nach Emde 1

Rolf Huisgen und Heinrich Wieland, Die Konstitution des Desoxyvomicins 9

Otto Th. Schmidt, Walter Mayer und Alfred Distelmaier, Die Konstitution und Konfiguration der Digitalose. Mit 2 Figuren im Text 26

F. Adickes und G. Andresen, Zur Kenntnis der Reihe der normalen aliphatischen β-Oxysäuren und der α-Ketosäuren 41

Wilhelm Dirscherl und Helmut Nahm, Die Seitenkette des β- und γ-Sitosterins. Mit 2 Figuren im Text 57

Walther Borsche und Friedrich Sinn, Synthesen in der Naphtalingruppe. IV 70

Christoph Grundmann, Über die Aceconitsäure 77

Hans Fischer und Ferdinand Baláž, Synthetische Versuche mit Mesophyllochlorin 81

Hans Fischer und Heinrich Pfeiffer, Purpurin 7-lacton-äthyläther, ein Allomerisationsprodukt von Chlorophyllid a. Mit 1 Figur im Text 94

Wilhelm Franke, Zur Kenntnis der sog. Glucose-oxydase. III. Mit 2 Figuren im Text 111

Georg Wittig und Günter Felletschin, Über Fluorenylide und die Stevenssche Umlagerung 133

Heinrich Wieland und Richard Liebig, Ergänzende Beiträge zur Kenntnis der Pteridine. Über die Pigmente der Schmetterlingsflügel. XIV. Mit 3 Figuren im Text 146

Eugen Müller und Erwin Hertel, Substitution und Biradikalbildung. Mit 3 Figuren im Text 157

Hermann Frahm, Über das Polykondensationsgleichgewicht von d-Glucose in Gegenwart von Chlorwasserstoff als Katalysator. Mit 5 Figuren im Text 187

Alfred Bertho, Kurchi-Alkaloide III 214

M505841

Alphabetisches Autorenregister.

Adickes, F., und G. Andresen 41.

Baláž, Ferdinand, s. Hans Fischer.

Bertho, Alfred 214.

Borsche, Walther, u. Friedrich Sinn 70.

Dirscherl, Wilhelm, u. Helmut Nahm 57.

Distelmaier, Alfred, siehe Otto Th. Schmidt u. Walter Mayer.

Felletschin, Günter, s. Georg Wittig.

Fischer, Hans, und Ferdinand Baláž 81.

Fischer, Hans, und Heinrich Pfeiffer 94.

Frahm, Hermann 187.

Franke, Wilhelm 111.

Grundmann, Christoph 77.

Hertel, Erwin, siehe Eugen Müller.

Huisgen, Rolf, und Heinrich Wieland 9.

Liebig, Richard, s. Heinrich Wieland.

Mayer, Walter, siehe Otto Th. Schmidt.

Müller, Eugen, und Erwin Hertel 157.

Nahm, Helmut, siehe Wilhelm Dirscherl.

Pfeiffer, Heinrich, siehe Hans Fischer.

Schmidt, Otto Th., Walter Mayer und Alfred Distelmaier 26.

Sinn, Friedrich, siehe Walther Borsche.

Weißkopf, Wilhelm, s. Heinrich Wieland.

Wieland, Heinrich, u. Richard Liebig 146.

Wieland, Heinrich, u. Wilhelm Weißkopf 1.

Wieland, Heinrich, siehe Rolf Huisgen.

Wittig, Georg, und Günter Felletschin 133.

UNIVERSITY OF CALIFORNIA
MAR 1 2 1945
LIBRARY

JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

Herausgegeben

von

H. WIELAND

555-556
Sept. 1943-
1944.

BAND 555, HEFT 1

Mit 4 Figuren im Text

Ausgegeben am 25. September 1943

VERLAG CHEMIE, G. m. b. H., BERLIN

Inhalt.

Seite

Heinrich Wieland und Wilhelm Weißkopf, Zum Abbau des Vomicins nach Emde. Über Strychnos-Alkaloide. XXVIII. 1

Rolf Huisgen und Heinrich Wieland, Die Konstitution des Desoxyvomicins. Über Strychnos-Alkaloide. XXIX. 9

Otto Th. Schmidt, Walter Mayer und Alfred Distelmaier, Die Konstitution und Konfiguration der Digitalose. Mit 2 Figuren im Text 26

F. Adickes und G. Andresen, Zur Kenntnis der Reihe der normalen aliphatischen β-Oxysäuren und der α-Ketosäuren 41

Wilhelm Dirscherl und Helmut Nahm, Die Seitenkette des β- und γ-Sitosterins. Mit 2 Figuren im Text 57

Walther Borsche und Friedrich Sinn, Synthesen in der Naphtalingruppe. IV. Cyclisierung der Phenyl-benzyl-brenzweinsäure [(1,2-Diphenyl-äthyl)-bernsteinsäure] 70

Christoph Grundmann, Über die Aceconitsäure 77

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung.

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die **Korrekturen rasch zu erledigen.** Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrags.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. **Methyl-naphtyl-keton,** nicht „Methylnaphtylketon".

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Die Wiedergabe der **Analysen** ist von Band 430 an in der Schreibweise festgelegt. Wenn für dieselbe Substanz mehrere Analysen gleicher Art gebracht werden, empfiehlt sich die Anordnung gemäß folgendem Beispiel: 0,1270, 0,1404, 0,1176 g Subst.: 0,2854, 0,3062, 0,2459 g Co_2, 0,0903, 0,1244, 0,0990 g H_2O.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion.

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, München, Sophienstr. 9.

30 Sonderabzüge werden den Verfassern umsonst geliefert, eine größere Zahl unter Berechnung.

Abonnementspreis je Gruppe von 4 Bänden (z. B. 553—556 usw.) Inland und Ausland RM. 40.—. Einzelne Bände (soweit noch lieferbar) RM. 11.—; Einzelhefte RM. 4.—.

Copyright 1943 by Verlag Chemie, G. m. b. H., Berlin.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

555. Band

Zum Abbau des Vomicins nach Emde.

Über Strychnos-Alkaloide. XXVIII;

von *Heinrich Wieland* und *Wilhelm Weißkopf.*

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Bayerischen Akademie der Wissenschaften zu München.]

(Eingelaufen am 3. Mai 1943.)

Durch Anwendung der Emdeschen Abbaureaktion konnte der heterocyclische Ring b im Vomicin in zwei Stufen geöffnet werden[1]). Die dabei isolierten Verbindungen schienen für das Ziel der Konstitutionsbestimmung von Interesse und wurden deshalb weiter untersucht. Dabei fand man bei der hydrierenden Aufspaltung von Methylvomicinium-methylsulfat mit Natriumamalgam neben dem Hauptprodukt, dem schon beschriebenen *Methylvomicin*, eine zweite, isomere Base, die wir als *Methylvomicin II* bezeichnen. Ebenso wie Methylvomicin I enthält die neue Base eine Methoxyl- und eine Methylimidgruppe, ebenso nimmt sie bei der katalytischen Hydrierung 2 Mole Wasserstoff auf; die Hydrierungsprodukte sind aber nicht identisch.

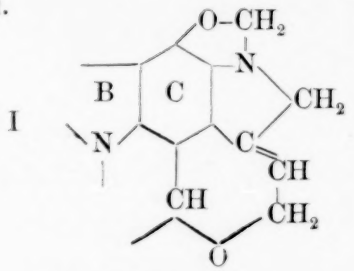
Die Fortführung des Emde-Abbaus am Methylvomicinium II-jodmethylat liefert ein „*Dimethylvomicin II*". Es nimmt, ebenso wie Dimethylvomicin I, bei der katalytischen Hydrierung 1 Mol Wasserstoff auf; die beiden Dihydrobasen sind ebenfalls verschieden.

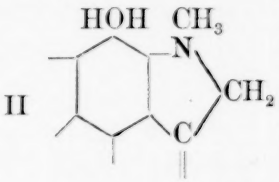
Die Abspaltung der Methoxylgruppe aus Methylvomicin $C_{23}H_{28}O_4N_2$ mit Hilfe von Brom- oder Jodwasserstoff hat uns früher die Alkoholbase $C_{22}H_{26}O_4N_2$ nicht in analysenreinem Zustand gewinnen lassen. Dies ist jetzt durch geeignete Abstufung der HBr-Konzentration gelungen. Die nähere Untersuchung der reinen Alkoholbase, deren OH-Gruppe von R. Huisgen durch ein Benzoylderivat festgelegt wurde, brachte die Erkenntnis, daß diese Gruppe nicht tertiär gebunden sein könne, wie man vorläufig angenommen hatte. Bei mehrstündigem Erhitzen mit

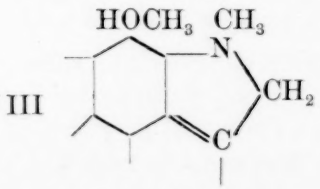
[1]) A. **545**, 59 (1940).

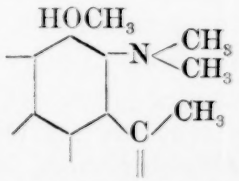
Essigsäureanhydrid auf 160° — Bedingungen, unter denen tertiäre Alkohole Wasser abspalten — wird ein nicht krystallisiertes Acetat gebildet, dessen Verseifung die eingesetzte Base zurückgibt. Bei 290° läßt sich die Alkoholbase i. Hochv. fast unzersetzt destillieren. Thionylchlorid wirkt bei stundenlangem Zusammensein auf die Base nicht ein[1]). Schließlich wäre zu erwarten, daß bereits unter der Einwirkung der starken Halogenwasserstoffsäuren auf Methylvomicin eine frei gelegte tertiäre OH-Gruppe zur Wasserabspaltung gebracht würde.

Für die sekundäre Bindungsstelle der Alkoholgruppe und damit des Oxido-Rings b im Vomicin besteht keine große Auswahl. Wir verlegen sie an das schon früher[2]) in Betracht gezogene C-Atom des carbocyclischen Ringes C gemäß Teilformel I für Vomicin und II für die Alkoholbase $C_{22}H_{26}O_4N_2$ aus Methylvomicin.









Die Formel II erklärt sehr gut die an sich auffallende Tatsache, daß bei der Hydrolyse von Methylvomicin mit den konzentrierten Halogenwasserstoffsäuren der Alkohol und nicht das Bromid und Jodid entsteht. Denn β-Aminoalkohole lassen sich mit Halogenwasserstoffsäuren nur sehr schwer verestern. Erst bei 170—190° gelingt dies mit den bei 0° gesättigten Säuren[3]). Auch das Mißlingen der Oppenauerschen Dehydrierungsreaktion bei unserer Alkoholbase ist wohl auf die durch die Nachbarstellung des basischen Stickstoffs bedingte herabgesetzte Reaktionsfähigkeit der OH-Gruppe zurückzuführen.

Methylvomicin läßt sich ebenfalls mit Bromwasserstoffsäure entmethylieren. Jedoch wird hierbei gleichzeitig HBr an die Doppelbindung zu einem schön krystallisierten Hydrobromid angelagert.

---

[1]) R. Huisgen, Dissertation München 1943. [2]) A. **545**, 115 (1940).
[3]) L. Knorr u. Mitarb., B. **37**, 3507 (1904); **38**, 3133 (1905); S. Gabriel, B. **50**, 826 (1917); J. G.-Patent, C. **1937**, II, 3232.

Über die *Isomerie der beiden Methylvomicine* und der von ihnen abgeleiteten Verbindungen läßt sich keine beweisbare Annahme machen. Da eine *cis-trans*-Isomerie, etwa an Ring C nach der Bildungsweise der beiden Basen ausgeschlossen erscheint, kann man nur an eine Verschiebung der Doppelbindungen in den Pyrrolidinring (III) denken, ohne daß sich im übrigen entscheiden ließe, welche Anordnung (II oder III) dem einen und dem andern Methylvomicin zukommt. Da Methylvomicin II, wie oben erwähnt, bei der Spaltung HBr an die Doppelbindung anlagert, was Vomicin nicht tut, ist man vielleicht berechtigt, ihm die Formel III zu geben[1]).

Nach den günstigen Ergebnissen, zu denen der oxydative Abbau von Vomicidin geführt hatte, wurden auch Methylvomicin und die beiden Dimethylvomicine der elektrolytischen Reduktion nach Tafel unterworfen. Namentlich die beiden letzten Basen mit dem geöffneten Pyrrolidinring (IV) enthielten gute Aussichten für ein einfaches und aufschlußreiches Endprodukt, wie es vom Vomicidin aus im Vomipyrin erhalten worden war. Die „Cidine" der drei genannten Basen ließen sich zwar als schön krystallisierte Verbindungen gewinnen, enttäuschten aber die Erwartungen, die man auf ihren oxydativen Abbau gesetzt hatte.

Versuche.

Emde-Abbau des Vomicinium-methylsulfats.

40 g Vomiciniummethylsulfat werden in einer Mischung von 200 ccm 3 n-Essigsäure und 200 ccm 1,5 n-Natriumacetatlösung unter Erwärmen auf 60—70° gelöst. Dann gibt man in 4—5 Teilen unter sehr kräftigem Schütteln 400 g 5-proc. Natriumamalgam zu.

Die Reduktion ist nach etwa 20 Minuten beendet; das Methylvomicin hat sich in gelben Flocken abgeschieden und wird durch Ausschütteln mit Chloroform isoliert. Die Chloroformlösung wird sehr weit eingeengt und mit der etwa 5-fachen Menge heißen Alkohols versetzt. Sehr bald krystallisiert das Methylvomicin in reichlicher Menge aus. Es wird abgesaugt und sorgfältig mit Alkohol gewaschen, wobei man sofort ein fast farbloses Produkt erhält. Man krystallisiert aus einer Mischung von Chloroform–Alkohol um. Die Ausbeute an reiner krystallisierter Substanz beträgt 52 Proc. ohne Berücksichtigung des aus den Mutterlaugen zurückzugewinnenden Methylsulfats.

Das leichter lösliche *Methylvomicin II* verbleibt in der Mutterlauge, und das Methylvomicin I kann so leicht in vollkommener Reinheit erhalten werden. Schmelzp. 232,5°. Krystallform: Prismen.

$[\alpha]_D = + 156{,}5°$

OCH_3 Ber. 7,85 Gef. 7,98.

Methylvomicin II. Die Gewinnung erfolgt am besten bei der Methylierung des Emde-Abbauprodukts von Vomicinium-

[1]) A. **528**, 73 (1937).

methylsulfat. Methyliert man dieses durch Kochen mit Methyljodid unter Rückfluß, so verbleibt selbst nach 18-stündiger Reaktionsdauer ein Rückstand, der unter diesen Bedingungen nicht methyliert wird. Er wird in Chloroform gelöst, die Lösung stark eingeengt und mit heißem Alkohol versetzt, wobei sich perlmutterglänzende Blättchen abscheiden.

Methylvomicin II krystallisiert auch aus Alkohol in charakteristischen, rhombenförmigen Blättchen. Schmelzp. 240°; Mischschmelzpunkt mit Methylvomicin I 218°. Die Ausbeute an Methylvomicin II beträgt etwa 8 Proc., ist mitunter aber auch wesentlich höher (bis zu 30 Proc.) gefunden worden.

4,042 mg Subst.: 10,320 mg CO_2, 2,540 mg H_2O. — 3,460 mg Subst: 2,005 mg AgJ.

$C_{23}H_{28}O_4N_2$ (396) Ber. C 69,70 H 7,07
Gef. „ 69,63 „ 7,03.

OCH_3 Ber. 7,83 Gef. 7,66.

$[\alpha]_D = + 126°$.

Durch Kochen mit 20-proc. methylalkoholischer Kalilauge wird der Lactamring aufgespalten. Mit Eisenchloridlösung erhält man die violette Oxydationsfarbe.

Jodmethylat. 200 mg Methylvomicin II werden mit überschüssigem Methyljodid 3 Stunden im Einschlußrohr auf 100° erhitzt. Das Jodmethylat wird aus heißem Wasser umkrystallisiert, wobei es in farblosen Blättchen erscheint. Schmelzp. 206° unter Zersetzung.

Katalytische Hydrierung von Methylvomicin II.

206,2 mg Methylvomicin II werden in 10 ccm 4 n-Essigsäure unter Zusatz von 100 mg Platinoxyd hydriert. Nach $1^1/_2$ Stunden sind 25,8 ccm Wasserstoff aufgenommen, was 1,96 Mol entspricht. Es wird vom Platin abfiltriert und die essigsaure Lösung bis zur alkalischen Reaktion mit festem Natriumcarbonat versetzt, wobei die Base in weißen Flocken ausfällt. Sie wird abgesaugt und getrocknet. Die alkoholische Lösung wird mit gesättigter alkoholischer Pikrinsäurelösung versetzt, wobei bald das *Pikrat* in schönen Prismen auskrystallisiert, das aus Alkohol umkrystallisiert wird. Schmelzp. 142—144°.

Entmethylierung von Methylvomicin II.

500 mg Methylvomicin II werden mit 10 g 40-proc. Bromwasserstoffsäure 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man läßt die Reaktionslösung erkalten und gießt sie dann unter Umrühren in sehr wenig überschüssiges konz. Ammoniak. Die Base fällt sofort krystallin aus, wird abgesaugt und aus absolutem Alkohol, worin sie ziemlich schwer löslich ist, umkrystallisiert. Die Base krystallisiert in Rhomben, ist in Chloroform unlöslich, dagegen leicht löslich in Wasser. Die wäßrige Lösung enthält keine Halogenionen. Schmelzpunkt über 300°.

3,796, 5,045 mg Subst.: 7,961, 10,605 mg CO_2, 1,816, 2,670 mg H_2O.

$C_{22}H_{27}O_4N_2Br$ (463)	Ber.	C 57,02	H 5,83
	Gef.	„ 57,20, 57,32	„ 5,35, 5,92.

Die Halogenprobe mit der KNO_3-Schmelze ist positiv.

Hat man das Gemisch der beiden isomeren Methylvomicine der Spaltung mit HBr unterworfen, so kann man die Reaktionsprodukte, die Alkoholbase $C_{22}H_{26}O_4N_2$ und das vorstehend beschriebene Hydrobromid mit Chloroform, in dem die bromfreie Base sehr leicht löslich ist, bequem trennen. Das Präparat für die zweite, oben angegebene Analyse ist auf diese Weise gewonnen. (R. Huisgen.)

Methylvomicidin I (R. Huisgen).

1 g Base wird in 40 ccm 60-proc. Schwefelsäure gelöst und mit einem Strom von 6 Ampère an einer nach Robinson präparierten Bleikathode reduziert. Nach 4 Stunden ist die Reduktion beendet, wie die Alkalilöslichkeit des Reaktionsprodukts zeigt. Beim Eingießen in einen Überschuß von Ammoniak fällt das Reaktionsprodukt in hellen Flocken aus. Es wird mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Kaliumcarbonat getrockneten Ätherauszüge scheiden beim Einengen farblose Krystalle von Methylvomicidin aus. Die Base wird umkrystallisiert durch Eindampfen der ätherischen Lösung. Löslichkeit etwa 100 mg/50 ccm Äther. Ganz sauber erhält man die Base durch Reinigung an wenig Aluminiumoxyd, das mit Äther–Aceton eluiert wird. Zu Drusen vereinigte rhombische Blättchen, die sich oberhalb 225° zu bräunen beginnen und bei 230° unter Zersetzung schmelzen. Die Base ist leicht löslich in Alkali und gibt mit Ferrichlorid in saurer Lösung die typische rotviolette Farbreaktion.

$C_{23}H_{30}O_3N_2$ (382,31)	Ber.	OCH_3 8,16	NCH_3 7,60
	Gef.	„ 8,93	„ 8,02.

Emde-Abbau von Methylvomicin I-jodmethylat.

5 g Methylvomicin I-jodmethylat werden in 50 ccm 2 n-Essigsäure, 40 ccm 1 n-Natriumacetatlösung und 140 ccm Wasser bei 90° gelöst. Dann gibt man in mehreren Anteilen 60 g 5-proc. Natriumamalgam unter kräftigem Umschütteln zu. Nach dem Verbrauch des Natriumamalgams scheidet sich das Reduktionsprodukt als an der Wand des Kolbens festhaftende gelbe Masse ab. Die Natriumacetat–Essigsäure-Mischung wird abgegossen und nach dem Trocknen im Trockenschrank die gelbe Masse mit einem Spatel aus dem Kolben gekratzt. Sie wird in Methanol gelöst, filtriert und mit wenig überschüssiger 20-proc. Perchlorsäure versetzt. Dann gibt man tropfenweise Wasser zu bis zur beginnenden Trübung. Das *Dimethylvomicin I-perchlorat* kommt bald krystallin zur Abscheidung. Ausbeute 26 Proc.; Schmelzpunkt 250° (Zers.).

Mit Ammoniak wird aus dem Perchlorat die freie Base gefällt. Sie wird in Chloroform aufgenommen, mit Kaliumcarbonat getrocknet, stark eingeengt und mit wenig Alkohol versetzt, wobei das Dimethylvomicin I bald in dicken rechteckigen Platten auskrystallisiert. Schmelzp. 92°.

Dimethylvomicin I wird bereits von 25-proc. Bromwasserstoffsäure stark angegriffen, so daß schon wenige Minuten nach Beginn des Siedens tiefbraune Verfärbung eintritt. Ein krystallisiertes Produkt konnte nie erhalten werden. Das gleiche Verhalten zeigt die Base gegenüber Salzsäure.

Methylvomicin I und Bromwasserstoffsäure.

500 mg Methylvomicin I werden mit 10 g 40-proc. Bromwasserstoffsäure 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Lösung ist schwach gelb gefärbt. Sie wird mit heißem Wasser verdünnt und in überschüssiges Ammoniak eingerührt, wobei die Base in schönen weißen Flocken ausgefällt wird. Sie wird abgesaugt, gut gewaschen und nach dem Trocknen aus Alkohol umkrystallisiert, wobei man sie in schönen Prismen erhält. Schmelzp. 272°. Ausbeute 50 Proc. Die Ausbeute läßt sich noch steigern, wenn man die Spaltung bei Gegenwart von wenig rotem Phosphor vornimmt.

3,350 mg Subst.: 8,482 mg CO_2, 2,084 mg H_2O.

$C_{22}H_{26}O_4N_2$ (382)	Ber.	C 69,11	H 6,81
	Gef.	„ 69,05	„ 6,96.

Jodmethylat (R. Huisgen). 1 g Base wird mit 0,4 ccm Methyljodid 3 Stunden im Einschlußrohr auf 100° erhitzt. Nach Abdampfen des überschüssigen Methyljodids wird der lackartige gelbbraune Rückstand mit heißem Wasser in Lösung gebracht. In der Kälte Krystallisation in zu Büscheln vereinigten Nadeln, die nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Wasser ganz farblos sind und gegen 215° schmelzen.

Benzoylverbindung (R. Huisgen). 0,5 g Base wird in 2 ccm Pyridin suspendiert und mit 0,6 ccm Benzoylchlorid unter Kühlung auf − 5° versetzt. Man beläßt 2 Stunden bei dieser Temperatur, entfernt dann im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure das Pyridin. Der lackartige rote Rückstand wird mehrfach mit Äther digeriert, der jeweils abgegossen wird. Der Rückstand wird mit Ammoniak–Chloroform aufgearbeitet, der Eindampfrückstand der Chloroformlösung zur Entfernung restlichen Pyridins über Nacht im Vakuumexsiccator aufbewahrt. Dann wird wieder in Chloroform aufgenommen, an Al_2O_3 weitgehend entfärbt, eingeengt und mit siedendem Essigester versetzt. Beim Erkalten krystallisieren aus kleinem Volumen rhombische, zarte Blättchen, die nach Umkrystallisieren aus Essigester bei 244° schmelzen. Die Substanz ist in den üblichen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Äther leicht löslich. Die Mischung mit entmethyliertem Methylvomicin sintert bei 218°, schmilzt gegen 227°.

$C_{29}H_{30}O_5N_2$ (486,3)	Ber.	C 71,57	H 6,21
	Gef.	„ 71,92	„ 6,29.

Benzyliden-Verbindung (R. Huisgen). 0,3 g Base werden in 4 ccm absolutem Alkohol suspendiert. Nach Zusatz von 0,6 ccm Benzaldehyd wird zur siedenden Suspension 1 Tropfen 20-proc. Natronlauge hinzugefügt, wobei sofort Gelbfärbung einsetzt. Im Laufe $^1/_2$ Stunde geht die in Alkohol schwer lösliche Base in Lösung, worauf das Kochen noch 10 Minuten fortgesetzt wird. Beim Erkalten kommen aus der tief gefärbten Lösung derbe Krystalle. Sehr leicht löslich in Chloroform, auch in der Kälte, schwer löslich in Äthanol. Gelbe rhombische Tafeln vom Schmelzp. 208—210°. Ausbeute 90 Proc. d. Th. Die ausgezeichnete Ausbeute ist auf die hohe Alkalibeständigkeit des entmethylierten Methylvomicins zurückzuführen.

Katalytische Hydrierung des entmethylierten Methylvomicins I.

462 mg werden mit 100 mg Platinoxyd nach dessen Konstanthydrierung in 12,5 ccm 2 n-Essigsäure hydriert. Nach $2^1/_4$ Stunden ist die Hydrierung beendet; es werden 64,1 ccm Wasserstoff aufgenommen, was 2,07 Mol entspricht.

Die Base wird aus der essigsauren Lösung mit Natriumcarbonat gefällt und in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wird mit feinst gepulverter Pikrinsäure geschüttelt und darauf von der überschüssigen Pikrinsäure abfiltriert. Es krystallisiert das *Pikrat* aus, das aus Alkohol umkrystallisiert wird. Schmelzp. 218°.

Dimethylvomicidin I.

3 g Dimethylvomicin I werden in 30 ccm 60-proc. Schwefelsäure bei einer Stromstärke von 5 Ampère an einer nach Tafel präparierten Bleikathode reduziert. Nach 10 Stunden ist die Reduktion beendet: In überschüssiger Natronlauge ist eine Probe klar löslich. Unter Kühlung in einer Kältemischung wird die Reduktionslösung allmählich mit konz. Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Das Cidin fällt als schwach grau gefärbte Gallerte aus. Sie wird in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei das Cidin krystallisiert erhalten wird. Es wird aus absolutem Alkohol umkrystallisiert. Rechteckige Blättchen vom Schmelzp. 236° (Braunfärbung).

$C_{24}H_{34}O_3N_2$ (398)	Ber.	C 72,36	H 8,54	
	Gef.	„ 71,97	„ 8,27.	

Abbauversuch von Dimethylvomicin I-jodmethylat nach Hofmann.

300 mg Dimethylvomicin I-jodmethylat werden mit 2 ccm 20-proc. methylalkoholischer Kalilauge 6 Stunden im Einschlußrohr auf 110—120° erhitzt. Beim Öffnen des Rohres tritt starker Geruch nach Trimethylamin auf. Der Lactamring ist nicht aufgespalten worden: Nach dem vorsichtigen Ansäuern mit Salzsäure unter starker Kühlung tritt weder mit Eisenchloridlösung noch mit Chromsäure die charakteristische Oxydationsfarbe auf. Durch Einleiten von Kohlendioxyd wird das Ätzkali als Kaliumcarbonat gefällt, abgesaugt und sorgfältig mit Methanol gewaschen. Die methylalkoholische Lösung wird im Exsiccator zur Trockne verdampft, mit absolutem Alkohol ausgekocht und filtriert. Beim starken Einengen der alkoholischen Lösung scheiden sich nach einigem Stehen lange zarte Nadeln in Büscheln ab, die aus Alkohol umkrystallisiert werden und dann völlig weiß erhalten werden. Sie sind in Wasser löslich und mit Silbernitrat erhält man einen Niederschlag von Silberjodid. Das Produkt ist vollkommen geschmacklos. Schmelzp. 278° unter schwacher Zersetzung.

$C_{25}H_{35}O_4N_2J$ (554)	Ber.	C 54,15	H 6,32	N 5,05
	Gef.	„ 54,29	„ 6,15	„ 4,70.

Es liegt ein isomeres Dimethylvomicin-jodmethylat vor.

Bei der quantitativen Bestimmung des abgespaltenen Trimethylamins im obigen Versuch durch Auffangen desselben in vorgelegter $^n/_{10}$-HCl wurden nur 17 Proc. der theoretischen Menge gefunden.

Emde-Abbau von Methylvomicin II-jodmethylat.

1 g Methylvomicin II-jodmethylat wird in einer Mischung aus 8 ccm 2 n-Essigsäure, 7 ccm 1 n-Natriumacetatlösung und 35 ccm Wasser unter Erwärmen gelöst. Dann gibt man unter kräftigem Schütteln 10 g 5-proc. Natriumamalgam in mehreren Anteilen zu. Das Reduktionsprodukt scheidet sich an der Wand des Kolbens als festhaftender gelber Lack ab. Er wird nach dem Trocknen mit dem Spatel entfernt und in Chloroform gelöst. Die Chloroformlösung filtriert man durch eine Aluminiumoxydsäule, engt stark ein und versetzt mit Methanol. Nach einigem Stehen scheiden sich Krystalle ab, die abgesaugt und aus Alkohol umkrystallisiert werden, wobei man sie in rechteckigen Blättchen erhält. Schmelzp. 238°. Mischschmelzpunkt mit Methylvomicin II 238°. Die tertiäre Base ist aus der quartären z. T. zurückgebildet worden.

Beim Einengen der Mutterlauge scheidet sich das neue Dimethylvomicin II in derben rechteckigen Krystallen ab, die aus Methanol umkrystallisiert werden. Schmelzp. 184°.

3,863 mg Subst.: 9,872 mg CO_2, 2,696 mg H_2O.

$C_{24}H_{32}O_4N_2$ (412)	Ber.	C 69,90	H 7,77
	Gef.	„ 69,70	„ 7,81.

Die Base schmeckt ebenfalls bitter, aber nicht in der Schärfe des Dimethylvomicins I.

Die Aufspaltung des Lactamringes gelingt bei beiden Dimethylvomicinen mit 15-proc. methylalkoholischer Kalilauge sehr leicht. Mit Eisenchloridlösung erhält man nach dem Ansäuern mit Salzsäure die charakteristische Oxydationsfarbe.

Katalytische Hydrierung von Dimethylvomicin II.

50,6 mg Dimethylvomicin II werden mit 20 mg Platinoxyd in 5 ccm 2 n-Essigsäure katalytisch hydriert. Die Hydrierung ist nach $^1/_2$ Stunde beendet, und es werden hierbei 3,65 ccm Wasserstoff aufgenommen, was 1,15 Mol entspricht.

Die essigsaure Lösung wird mit Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion versetzt, wobei man beim vorsichtigen Arbeiten die hydrierte Base sofort in schönen Rhomben krystallisiert erhält. Sie kann aus Methanol umkrystallisiert werden. Schmelzp. 165°.

$C_{24}H_{34}O_4N_2$ (414)	Ber.	C 69,56	H 8,21
	Gef.	„ 69,64	„ 8,16.

Dimethylvomicin II-jodmethylat. Dimethylvomicin II wird mit wenig überschüssigem Methyljodid versetzt, wobei unter Aufsieden Reaktion eintritt. Das überschüssige Methyljodid wird im Exsiccator verdampft und das Jodmethylat aus Wasser, worin es sehr schwer löslich ist, umkrystallisiert. Man erhält es daraus in farblosen rechteckigen Blättchen. Schmelzpunkt 290° (Zers.).

Dimethylvomicidin II.

300 mg Dimethylvomicin II werden in 10 ccm 60-proc. Schwefelsäure bei einer Stromstärke von 5 Ampère an einer Bleikathode nach Tafel reduziert. Die Reduktion ist nach $1^1/_4$ Stunde beendet: Eine Probe löst sich klar in überschüssiger Natronlauge. Unter Kühlung wird vorsichtig mit konz. Ammoniak versetzt bis zur alkalischen Reaktion und die ausgefallene Base in peroxydfreiem Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wird mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Beim Abkühlen scheidet sich das Dimethylvomicidin II in weißen Nadeln ab. Es kann aus Äther umkrystallisiert werden. Schmelzp. 236° (Dunkelfärbung). Mischschmelzpunkt mit Dimethylvomicidin I 217°. Der bittere Geschmack ist völlig verschwunden.

$C_{24}H_{34}O_3N_2$ (398) Ber. C 72,36 H 8,54
Gef. „ 72,45 „ 8,25.

Die Konstitution des Desoxyvomicins.

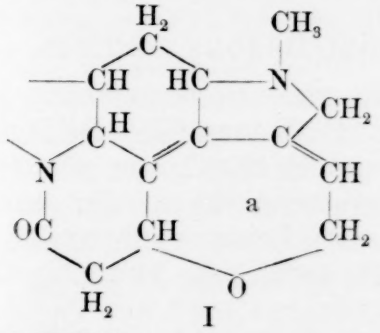
Über Strychnos-Alkaloide. XXIX;

von *Rolf Huisgen* und *Heinrich Wieland.*

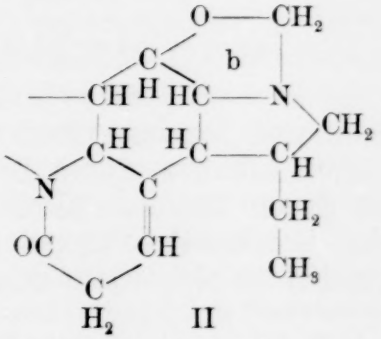
(Aus dem Chem. Laborat. d. Bayer. Akademie d. Wissenschaften in München.)

(Eingelaufen am 8. Juli 1943.)

Bei der Einwirkung von Jodwasserstoffsäure auf Vomicin wird einer der beiden Oxidoringe unter Herausnahme eines Sauerstoffatoms geöffnet. Aus mehreren, in früheren Mitteilungen erörterten Gründen[1]), auf die hier nicht näher eingegangen wird, verlegte man die Öffnung an den Ring b, was für Desoxyvomicin zur Teilformel I führte. Beim Dihydrovomicin vollzieht sich die Aufspaltung unter den beim Vomicin angewandten Bedingungen bestimmt an Ring a, an demselben Oxidoring, der auch beim Strychnin und Brucin unter der Einwirkung konzentrierter Halogenwasserstoffsäure geöffnet wird[2]). Unter Berücksichtigung neuerer Ergebnisse gelangt man so zu Formel II für Dihydrodesoxyvomicin.



I

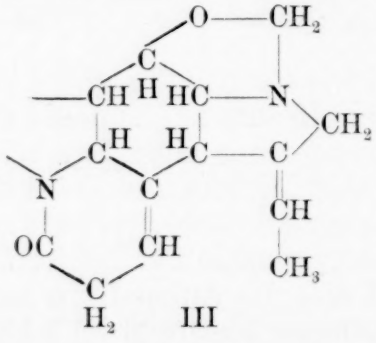


II

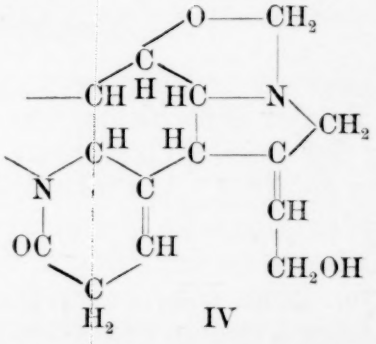
[1]) Zuletzt A. **550**, 287 (1942).

[2]) A. **545**, 99 (1940).

Es ist nun gelungen, Desoxyvomicin in Dihydro-desoxyvomicin überzuführen und dadurch zu beweisen, daß auch bei der Bildung von Desoxyvomicin der Oxidoring a aufgespalten worden ist. Durch direkte Hydrierung läßt sich diese Umwandlung auf keine Weise erreichen. Man kann aber an Desoxyvomicin, und zwar an das farblose Isomere, Bromwasserstoff anlagern, und wenn man in dem so entstandenen Brom-dihydro-desoxyvomicin das Brom durch Wasserstoff ersetzt, erhält man das gleiche Dihydrodesoxyvomicin, das auch aus Dihydrovomicin mit Bromwasserstoffsäure (über eine Brombase) entsteht. Damit kommen wir für Desoxyvomicin zur Teilformel III. Nach dieser Formel erscheint Desoxyvomicin als Desoxyverbindung von *Isovomicin*, das unter der Einwirkung von Bromwasserstoffsäure aus Vomicin entsteht und für das der Ausdruck IV abgeleitet wurde. In der Tat gelangt man vom Isovomicin zum Desoxyvomicin, wenn man die OH-Gruppe durch Brom und dann das Brom mit Zinkstaub und Essigsäure durch Wasserstoff ersetzt. Über dieses Bromdesoxyvomicin erfolgt auch, wie sichergestellt werden konnte, die Bildung des Isovomicins aus Vomicin und Bromwasserstoffsäure, in Analogie zur Entstehung des Isostrychnins über Bromdesoxystrychnin[1]).



III



IV

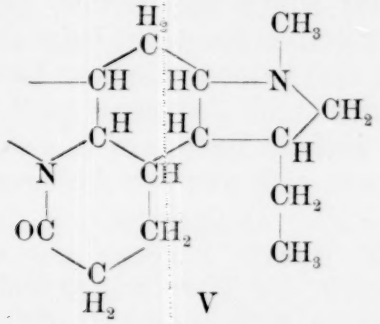
Damit sind die Basen Vomicin, Isovomicin, Desoxyvomicin und Dihydro-desoxyvomicin in klare gegenseitige Beziehungen gebracht, in Beziehungen, die für die analogen Derivate des Strychnins in gleicher Weise gelten.

Die Isomerieverhältnisse beim Desoxyvomicin.

Bei der präparativen Darstellung von Desoxyvomicin aus Vomicin und Jodwasserstoff in Eisessig erhält man die *gelbe* Base[2]), die durch Alkalien, durch Destillation im Hochvakuum oder auch schon durch längeres Kochen in Lösungsmitteln in die stabile, *farblose* isomere Base umgelagert wird. Die beiden isomeren Basen unterscheiden sich durch Schmelzpunkt, spezifische Drehung, UV-

[1]) H. Leuchs u. H. Schulte, B. **74**, 573 (1942). Vgl. auch S. 14 u. 24 ds. Mittg. [2]) A. **469**, 193 (1929).

Absorption[1]) und auch in ihrer Reaktionsweise scharf voneinander. Bei der katalytischen Hydrierung liefern die beiden isomeren Basen neben anderen Produkten die gesättigte Base $C_{22}H_{30}O_2N_2$ (V).



V

Der katalytisch erregte Wasserstoff greift im Gegensatz zu den Verhältnissen beim Vomicin und Dihydrodesoxyvomicin zunächst wohl nicht an einer Doppelbindung an, sondern an der Bindung des Äthersauerstoffes b am carbocyclischen Sechsring. Hierauf wird die entstandene Aldehydammoniak-Gruppierung in bekannter Reaktion zur N-Methylgruppe reduziert, und die Doppelbindungen werden mit Wasserstoff abgesättigt.

Die Isomerie der beiden Desoxyvomicine scheint durch die verschiedene Anordnung der Doppelbindungen bedingt zu sein. Im farblosen Desoxyvomicin läßt sich ihre Lage gemäß Formel III exakt beweisen:

1. Bei der Ozonisation von farblosem Desoxyvomicin wird *Acetaldehyd* abgespalten, der zu mehr als 80 Proc. der für 1 Mol zu erwartenden Menge als Dinitrophenylhydrazon nachgewiesen wurde.

Auch das gelbe Desoxyvomicin liefert bei der Ozonisation Acetaldehyd, aber in weit geringerer Menge und viel langsamer. Dafür, daß hier das Ozon eine Umlagerung herbeiführt, spricht nicht nur die im Vergleich zur Ozonisation des farblosen Desoxyvomicins stark verminderte Reaktionsgeschwindigkeit, sondern auch der Umstand, daß selbst unter den günstigsten Bedingungen nicht mehr als 50 Proc. Acetaldehyd ermittelt werden. Die Doppelbindung, die nach der Verschiebung Acetaldehyd liefert, reagiert eben auch in ihrer ursprünglichen Lage, wenn auch langsamer, mit Ozon.

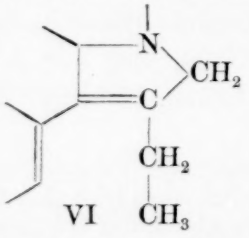
2. Die Doppelbindung im Lactamring befindet sich in β,γ-Stellung zur CO-Gruppe, also auch in semicyclischer Bindung. Die früher vorgezogene α,β-Stellung wird deshalb ausgeschlossen, weil Desoxyvomicin eine kondensationsfähige Methylengruppe enthält. Während Vomicin ebenso wie Strychnin nur unter Mitwirkung von Alkali sich mit Benzaldehyd kondensiert, gelingt diese Kondensation bei Desoxyvomicin, Dihydro-desoxyvomicin und Isovomicin schon mit *Piperidin*. Die Reaktionsfähigkeit der CH_2-Gruppe wird also durch die ihr benachbarte Doppelbindung gesteigert und die Kondensation mit Benzaldehyd bei Gegenwart von

[1]) A. **545**, 71 (1940).

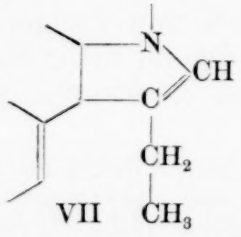
Piperidin kann allgemein zum Nachweis der β,γ-ständigen Doppelbindung dienen.

Die damit für das farblose Desoxyvomicin bewiesene Lage der Doppelbindungen (III) sollte auf Grund ihrer Entstehung aus Vomicin eigentlich der gelben isomeren Base zukommen. Das gelbe Desoxyvomicin bildet sich jedoch, wie man feststellen konnte, nicht unmittelbar aus Vomicin und Jodwasserstoff. Es entsteht hierbei vielmehr zuerst eine *jodierte* Base, ein *Jod-dihydro-desoxyvomicin*, dessen Zustandekommen sich aus der Anlagerung von Jodwasserstoff an die ursprüngliche Doppelbindung des Vomicins erklärt. Man kann das Jodid dieser Jodbase aus der Reaktionslösung isolieren. Jeder Versuch, die Base selbst frei zu machen, ist mit sofortiger Abspaltung von Jodwasserstoff unter Bildung von *gelbem* Desoxyvomicin verbunden. Auch der Ersatz des Jods durch Wasserstoff gelingt nur unter besonderen Bedingungen, mit Zinkstaub in kalter Jodwasserstoffsäure. Das so gebildete Dihydrodesoxyvomicin II ist mit der aus Dihydrovomicin dargestellten Base — als I bezeichnet — *nicht* identisch.

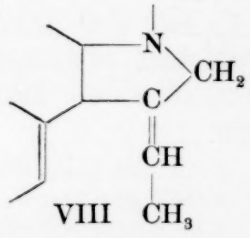
Für die Lage derjenigen Doppelbindung im Desoxyvomicin, die beim Übergang dieser Base in das farblose Isomere verschoben wird, stehen nur die beiden in den Formeln VI und VII enthaltenen Stellungen zur Verfügung.



VI



VII

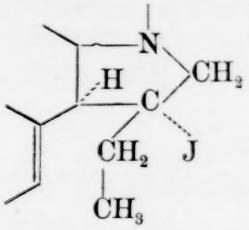


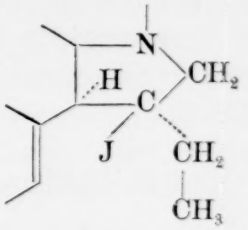
VIII

Die Entscheidung zugunsten Formel VI ergibt sich aus folgender Überlegung: Die beiden Desoxyvomicine lagern Jodwasserstoff zu verschiedenen Jod-dihydro-desoxyvomicinen an. Das aus dem gelben Isomeren entstehende Addukt ist identisch mit dem bei der Darstellung des gelben Desoxyvomicins aus Vomicin isolierten Zwischenprodukt, von dem vorhin die Rede war. Ebenso wie diese Jodbase II geht auch die aus dem farblosen Desoxyvomicin gebildete Jodbase I bei der Abspaltung von Jodwasserstoff wieder in ihre Ausgangsbase, in farbloses Desoxyvomicin, über. Dieser Vorgang erfolgt mit geringerer Geschwindigkeit als in der gelben Reihe, aber immerhin so leicht, schon mit Natriumacetat, daß über die Haftung des Jods an einem tertiären C-Atom auch hier kein Zweifel bestehen kann. Dies führt zu dem Schluß, daß die Isomerie der beiden Hydrojodide durch Epimerie (IX und X) bedingt ist.

Wenn wir dem Hydrojodid aus gelbem Desoxyvomicin die Konfiguration X zuteilen, wird klar, daß die HJ-Abspaltung hier

zum (gelben) Desoxyvomicin der Formel VI führen kann. Das Hydrojodid I aus farblosem Desoxyvomicin (IX) spaltet ausschließlich gegen die Seitenkette ab, und es wäre nicht einzusehen, warum

IX 

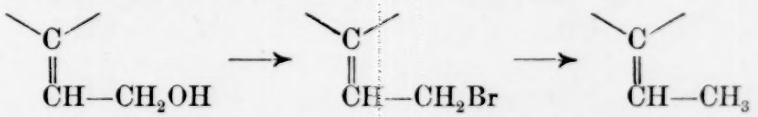
X 

sich der Vorgang aus dem Epimeren, der Jodbase II, die auch beiderseits eine CH_2-Gruppe zur Verfügung hat, anders, d. h. in der Richtung zum Stickstoff (VII) abspielen sollte.

Die Instabilität der Jodbase II steht im Einklang mit der stets besonders leicht erfolgenden Halogenwasserstoffabspaltung zu einem tertiären Kohlenstoffatom hin. Die normalerweise aus der *trans*-Stellung vor sich gehende Abspaltung[1]) kann bei der epimeren Jodbase I nur zu einem sekundären Kohlenstoffatom hin stattfinden, tritt also schwerer ein, was mit der größeren Stabilität der Jodbase I übereinstimmt. Auch die Farbe erscheint durch die Formel VI für das gelbe Desoxyvomicin hinreichend erklärt.

Es liegt am nächsten, auch den beiden epimeren Dihydrodesoxyvomicinen die IX und X entsprechenden Formeln (H statt J) zu geben. Die elektrolytische Reduktion der Base II führte zu dem entsprechenden Dihydro-desoxyvomicidin II.

Aus Isovomicin läßt sich nur das farblose Desoxyvomicin gewinnen, und zwar entsteht mit Bromwasserstoffsäure ein Bromdesoxyvomicin, das mit nascierendem Wasserstoff entbromt werden muß. Der Verlauf ist vollkommen eindeutig:



Bei der Reaktion von Isovomicin mit *Jod*wasserstoffsäure wird das Joddihydrodesoxyvomicin I, Addukt von Jodwasserstoff an farbloses Desoxyvomicin, gefaßt. Das primär entstehende Joddesoxyvomicin wird unter der reduzierenden Wirkung der Jodwasserstoffsäure entjodet zum farblosen Desoxyvomicin, das dann an der semicyclischen Doppelbindung Jodwasserstoff addiert.

Da aus Vomicin und Jodwasserstoffsäure (über das tertiäre Hydrojodid) nur das gelbe Desoxyvomicin gebildet wird, so kann hier der Weg nicht über Jod-desoxyvomicin führen. Man muß vielmehr

---

[1]) Vgl. G. Vavon u. M. Barbier, Bl. **49**, 567 (1931); W. Hückel, W. Tappe, G. Legutke, A. **543**, 191 (1940).

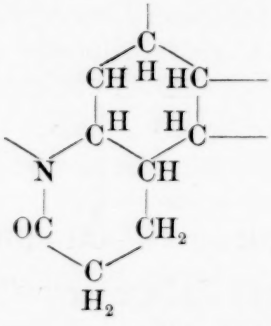
annehmen, daß die Addition von Jodwasserstoff schon am Vomicin selbst vor sich geht, und zwar derart, daß nach der Aufspaltung des Oxidoringes das zu dem HJ-Addukt des farblosen Desoxyvomicins (IX) diastereomere Hydrojodid (X) entsteht. Das Auftreten dieses sterischen Unterschieds hängt wohl mit der verschiedenen Eingruppierung der Doppelbindung — hier im Ring, dort semicyclisch — zusammen.

Die Konstitution des Dihydro-desoxyvomicins.

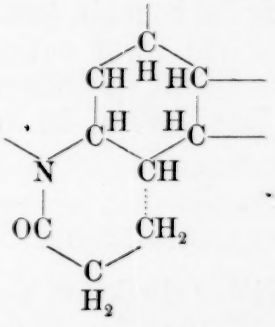
Die Öffnung des Oxidorings a unter der Einwirkung von Halogenwasserstoffsäure ist verbunden mit dem Auftreten einer neuen Doppelbindung. Die erwähnte Kondensation mit Benzaldehyd unter Piperidin-Katalyse zeigt, daß sich im Dihydrodesoxyvomicin ebenso wie im Desoxyvomicin diese Doppelbindung in β,γ-Stellung zum Lactam-carbonyl befindet. Nur mit dieser Lage der Doppelbindung vereinbar ist auch das Ergebnis der katalytischen Hydrierung des Dihydrodesoxyvomicins (Formel II), die ursprünglich Schwierigkeiten bereitete[1]), jetzt aber bewerkstelligt werden konnte. Es werden nämlich zwei *Tetrahydro-desoxyvomicine* (XI und XII) erhalten, deren Isomerie wohl auf der Verknüpfung des carbocyclischen und des heterocyclischen Sechsrings in *cis*- oder *trans*-Stellung beruht.

Aus ihnen gehen durch elektrolytische Reduktion die entsprechenden *Tetrahydro-desoxyvomicidine* (CH_2 an Stelle von CO) hervor.

XI



XII



Desoxyvomicin und Desoxystrychnin.

Die Aufspaltung des Oxidorings a mit Halogenwasserstoffsäuren vollzieht sich bei Vomicin, Strychnin, Brucin und ihren Dihydrobasen völlig gleichartig. Eine Abweichung scheint aufzutreten in der Reaktion des Strychnins mit Jodwasserstoffsäure. Während Vomicin Desoxyvomicin liefert, erhielt J. Tafel[2]) aus Strychnin unter recht energischen Reaktionsbedingungen das Tetra-

[1]) A. **469**, 197 (1929); **545**, 99 (1940). [2]) A. **268**, 229 (1892).

hydro-desoxystrychnin. Arbeitet man unter milderen Bedingungen, so erhält man auch aus Strychnin das zu erwartende Desoxystrychnin in 20-proc. Ausbeute, wenn man die im Versuchsteil gegebene Vorschrift genau einhält. Damit ist auch die letzte Lücke in der Reihe der analog verlaufenden Reaktionen beseitigt.

Das Desoxystrychnin, zuerst dargestellt durch Entbromung des Brom-desoxystrychnins[1]), besitzt ebenso wie das farblose Desoxyvomicin eine semicyclische Doppelbindung. Bei der Ozonisation wird nämlich Acetaldehyd in einer Ausbeute von 0,9 Mol als Spaltstück erhalten.

In geringer Menge wurde als Produkt der Einwirkung von HBr auf Strychnin eine gut krystallisierte Base $C_{21}H_{20}ON_2$ isoliert, die im Versuchsteil als „*Apostrychnin*" beschrieben ist.

Versuche.

Die Überführung von Desoxyvomicin in Dihydro-desoxyvomicin.

tert. Bromdihydro-desoxyvomicin (analog IX).

1 g farbloses Desoxyvomicin wird mit je 3 ccm Eisessig und rauch. HBr sowie 0,5 g roten Phosphors 4 Stunden unter Rückfluß gekocht; dann wird schnell in 10 ccm siedendes Wasser eingegossen, vom Phosphor abfiltriert und sofort mit einem Überschuß eiskalten Ammoniaks versetzt. Es wird mit Chloroform ausgeschüttelt, das Lösungsmittel nach Reinigen an Al_2O_3 abgedampft, das hinterbleibende Öl in heißem Alkohol aufgenommen. Beim Erkalten kommen schöne, zu Büscheln vereinigte, seidige Nadeln heraus, die aus Alkohol umkrystallisiert werden. Ausbeute 40 Proc. d. Th.

Die bromhaltige Substanz zersetzt sich bei 235°; ab 165° Verfärbung. Beim Trocknen bei 100° i. V. findet bereits eine leichte, mit HBr-Abspaltung verbundene Verfärbung statt. Das ist der Grund für den bei der Analyse um 0,6 Proc. zu hoch gefundenen C-Gehalt. Das entsprechende Jodderivat hat gut stimmende Werte gegeben (S. 17).

Dihydro-desoxyvomicin.

Versucht man das tert. Brom-dihydrodesoxyvomicin mit Zinkstaub in Eisessig zu entbromen, so wird der größte Teil der Base in (farbloses) Desoxyvomicin übergeführt. Die Enthalogenierung verläuft jedoch glatt und mit vorzüglicher Ausbeute, wenn man folgendermaßen verfährt:

0,5 g Brombase werden in 10 ccm Methanol gelöst und unter Zusatz von 0,5 ccm Eisessig mit 0,5 g Zinkstaub 3 Stunden zum

[1]) H. Leuchs u. H. Schulte, B. **74**, 573 (1942).

Sieden erhitzt. Nach Abdampfen des Methanols wird mit Ammoniak–Chloroform aufgearbeitet. Aus Alkohol seidige Nadeln, die halogenfrei und in Alkohol leichter löslich sind als der Bromkörper. Der Schmelzpunkt liegt nach häufigem Umkrystallisiern aus Alkohol bei 207°. In der Mischung mit Dihydro-desoxyvomicin vom Schmelzp. 209°, das aus Dihydrovomicin und Bromwasserstoff mit nachfolgender Entbromung dargestellt wurde[1]), keine Schmelzpunktsdepression.

$C_{22}H_{26}O_3N_2$ (366,23)	Ber.	C	72,09	H	7,14
	Gef.	„	71,85	„	7,07

Vergleich der Drehwerte.

a) Präparat aus Desoxyvomicin:

$$[\alpha]_{D\ (Chloroform)}^{22} = +\ 243^0, \quad [\alpha]_{D\ (Alkohol)}^{22} = +\ 218^0.$$

b) Präparat aus Dihydrovomicin:

$$[\alpha]_{D\ (Chloroform)}^{22} = +\ 245^0, \quad [\alpha]_{D\ (Alkohol)}^{22} = +\ 221^0.$$

Rückverwandlung von tert. Bromdihydro-desoxyvomicin in Desoxyvomicin.

a) *Mit Pyridin*: 0,2 g Brombase lösen sich farblos in 3 ccm Pyridin. Schon nach kurzem Kochen beginnt sich die Lösung zu verfärben. Nach 2 Stunden wird vorsichtig tropfenweise mit Wasser bis zur Trübung versetzt, worauf sich beim Erkalten schwach rosa gefärbte rhombische Blättchen ausscheiden, die, aus Alkohol umkrystallisiert, in Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt, Krystallform und Löslichkeit mit farblosem Desoxyvomicin identisch sind.

b) *Mit Natriumacetat*: 0,2 g Base werden mit 4 ccm Eisessig und 0,5 g geschmolzenem Natriumacetat 3 Stunden zum Sieden erwärmt. Nach Eingießen in n-Bicarbonat wird mit Chloroform ausgezogen, dessen Rückstand nach einigem Stehen aus Alkohol krystallisiert. Das entstandene Desoxyvomicin wurde durch Schmelzpunkt und Mischmelzpunkt identifiziert.

Desoxyvomicin aus Brom-desoxyvomicin.

a) 5 g *Vomicin* werden in 20 ccm Eisessig gelöst und mit 15 ccm rauchender Bromwasserstoffsäure und 2 g rotem Phosphor 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die vom Phosphor abgesaugte Lösung wird mit 15 ccm Eisessig verdünnt und portionsweise im Laufe einer halben Stunde mit 5 g Zinkstaub versetzt, wobei die stark gelbe Lösung weitgehend entfärbt wird. Der beim Eingießen in eiskaltes Ammoniak auftretende flockige Niederschlag wird schnell in Chloroform aufgenommen, da er in alkalischer Lösung an der Luft bald braun wird. Durch mehrfaches Durchschütteln mit Wasser wird die Chloroformlösung von Spuren von Alkali befreit. Der trockene Chloroformextrakt wird nach Passieren einer Al_2O_3-Säule eingeengt, der Rückstand mit Aceton versetzt. Beim vorsichtigen Wasserzusatz Trübung und innerhalb 24 Stunden Ausscheidung von 1 g rötlicher Krystalle, die aus Aceton oder aus Alkohol zu derben rhombischen Tafeln umkrystallisiert werden, die völlig farblos sind, bei 150° infolge Abgabe von Krystall-Lösungsmittel sintern, bei 205° schmelzen.

---

[1]) A. **545**, 99 (1940).

Nach Trocknen bei 100° i. V. Schmelzp. bei 206°. In Mischung mit farblosem Desoxyvomicin, das in Schmelzverhalten, Krystallform und Löslichkeit mit vorliegender Verbindung übereinstimmt, keine Schmelzpunktserniedrigung. Ausbeute 21 Proc. d. Th.

b) Das nicht isolierbare Bromdesoxyvomicin kann mit etwas besserer Ausbeute auch aus *Isovomicin* und Bromwasserstoff dargestellt werden.

Die nach a) mit Isovomicin durchgeführte Reaktion liefert nach Abdampfen des Chloroforms beim Anreiben mit Alkohol sofort krystallisiertes Desoxyvomicin. Aus 1 g Isovomicin werden 0,34 g Desoxyvomicin = 35 Proc. d. Th. erhalten. Auch hier wird die Identität mit weißem Desoxyvomicin durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt nachgewiesen.

Jod-dihydrodesoxyvomicin I (Formel IX) aus Isovomicin.

1 g Isovomicin wird in 6 ccm Eisessig und 2 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure unter Zusatz von 0,5 g rotem Phosphor 4 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Es wird in einen Überschuß von eiskaltem konz. Ammoniak eingegossen, sofort mit Chloroform durchgeschüttelt, vom Phosphor abgesaugt, die Chloroformlösung zweimal mit Wasser ausgeschüttelt und mit Natriumsulfat getrocknet. Die orangerote Lösung wird an Aluminiumoxyd gereinigt und bis auf ein Volumen von 2—3 ccm eingeengt. Dann wird mit Alkohol versetzt und bei 50—60° der Krystallisation überlassen, die nach kurzer Zeit einsetzt. Es wird noch warm abfiltriert und so ein krystallisiertes Rohprodukt von 0,46 g erhalten, das zu etwa 10 Proc. aus einer schon früher beschriebenen isomeren Jodbase[1]) und dem in der Überschrift genannten Hauptprodukt besteht. Die Trennung geschieht durch Alkohol, in dem die Jodbase I viel leichter löslich ist als die Begleitsubstanz. Nach mehrfachem Umkrystallisieren werden aus Alkohol 370 mg prachtvolle lange Nadeln erhalten, die gegen 220° unter Zersetzung aufschäumen und die lufttrocken analysiert wurden.

$C_{22}H_{25}O_3N_2J$ (492, 14) Ber. C 53,64 H 5,12
Gef. „ 53,87 „ 5,13.

Jod-dihydro-desoxyvomicin I aus Desoxyvomicin.

Unterwirft man farbloses Desoxyvomicin der gleichen Behandlung, wie sie eben für Isovomicin beschrieben wurde, so erhält man der Art und der Menge nach die gleichen Reaktionsprodukte. Aus 1 g Desoxyvomicin werden so 480 mg Rohprodukt erhalten, die sich in der beschriebenen Weise aufteilen.

Kocht man die tertiäre Jodverbindung mit Pyridin, so wird ebenso wie aus dem entsprechenden Bromkörper Halogenwasserstoff abgespalten, wobei farbloses *Desoxyvomicin* zurückgebildet wird.

Bei der Entjodung mit Zinkstaub und Eisessig entsteht, wie zu erwarten, *Dihydro-desoxyvomicin.*

[1]) A. **545**, 81 (1940); **550**, 287 (1942).

Ozonisation des farblosen Desoxyvomicins.

Ozonisiert man farbloses Desoxyvomicin in verdünnter Essigsäure und unterwirft die Reaktionslösung der Wasserdampfdestillation, so erhält man im Destillat mit einer salzsauren Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin eine gelbe, krystalline Fällung, die bei 157° schmilzt. Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol steigt der Schmelzpunkt auf 163,5°, wie er für *Acetaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon* angegeben ist[1]).

$C_8H_8O_4N_4$ (224,1)	Ber.	C 42,84	H	3,60
	Gef.	„ 43,09	„	3,48.

Ein synthetisches Präparat vom gleichen Schmelzpunkt gab mit dem erhaltenen Präparat keine Erniedrigung.

Quantitative Versuche.

Acetaldehyd wird von Ozon in erheblichem Maße angegriffen[2]). Durch eine 0,172 m-Lösung von Acetaldehyd in $^n/_2$-Schwefelsäure wurde 2,75-proc. Ozon 15 ccm/Minute geleitet. Nach der Versuchsdauer wurde mit Wasserdampf destilliert und der Aldehyd als Dinitrophenylhydrazon gewogen. 2 ccm Acetaldehydlösung ergaben nach

0	Minuten	Ozonisation	77,0 und 76,8	mg	Hydrazon
25	„	„	59,1	mg	„
60	„	„	37,0	„	„

Der Verlust an Acetaldehyd wird verursacht durch die oxydative Wirkung des Ozons und durch seine Flüchtigkeit im Gasstrom. Ihre Bestimmung im N_2-Strom ergab unter gleichen Bedingungen einen Verlust an Acetaldehyd um 20 Proc./Stunde. Von der festgestellten Gesamtabnahme von 52 Proc./Stunde sind also 32 Proc. auf die Einwirkung des Ozons zurückzuführen.

Es zeigte sich indessen, daß bei der Ozonisation des Desoxyvomicins, die sehr langsam verläuft, diese Verhältnisse nicht zu berücksichtigen sind, da das entstehende Ozonid erst beim Kochen der Reaktionslösung gespalten wird. Die kalte ozonisierte Lösung riecht noch nicht nach Aldehyd und die Aldehydausbeuten werden mit steigender Ozonisationsdauer besser statt schlechter, wie bei sofortiger Spaltung des Ozonids zu erwarten wäre. Verwendet wurde ein 2-mal aus Pyridin–Wasser umkrystallisiertes Präparat der Base, das bei 130° im Hochv. getrocknet wurde.

mg Desoxyvomicin	gaben nach Min.	mg Dinitrophenylhydrazon	In Proc. d. Th.
116	35	29	40,5
110	60	43	64
110	120	55	81
100	180	50,8	82,5

Benzal-desoxyvomicin.

1 g farbloses Desoxyvomicin wird in 30 ccm absolutem Alkohol suspendiert und mit 0,5 ccm Benzaldehyd und 80 mg Piperidinacetat 15 Stunden

[1]) C. F. Allen, J. org. Ch. **2**, 222 (1937).
[2]) E. Briner u. A. Lardon, Helv. **19**, 850 (1936).

auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht, wobei eine tiefgelbe Lösung resultiert. Nach Zusatz von etwas Salzsäure wird der Alkohol abgedampft, der Benzaldehyd ausgeäthert und nach dem Versetzen mit Alkali mit Chloroform ausgeschüttelt. Beim Einengen der an Aluminiumoxyd gereinigten Lösung hinterbleibt ein gelber Lack, der nach Aufnehmen in wenig Aceton auf Zusatz von Methanol in schönen chromgelben Nädelchen krystallisiert. Die Benzalverbindung ist in heißem Aceton leicht löslich, in Methanol in der Hitze schwer, in der Kälte sehr schwer löslich. Schmelzpunkt nach mehrfachem Umkrystallisieren aus Aceton-Methanol 198—199°. Ausbeute 20—30 Proc. d. Th.

$C_{29}H_{28}O_3N_2$ (452,24) Ber. C 76,95 H 6,24 N 6,20
Gef. „ 76,70 „ 6,48 „ 6,12.

Vomicin und Jodwasserstoffsäure.

Jod-dihydrodesoxyvomicin II–jodhydrat (X).

70 g Vomicin werden in 150 ccm Eisessig und 60 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure unter Zusatz von 10 g rotem Phosphor 5 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt[1]). Die kochend heiße Lösung wird sodann auf eine vorgewärmte Glasfilternutsche gegossen und vom Phosphor abgesaugt, worauf sich im Filtrat sofort gelbe Krystalle abscheiden. Der Rückstand wird mit 100 ccm 60-proc. Essigsäure ausgekocht und wiederum abgesaugt. Nach 1-stündigem Stehen bei Eiskühlung ist die Krystallisation des Jodhydrats der Jodbase II beendet. Nach Auswaschen mit 50-proc. Essigsäure und nach mehrfachem Umkrystallisieren aus 60-proc. Essigsäure unter Zusatz von wenig rotem Phosphor erhält man ganz farblose Krystalle. Das Jodhydrat schmilzt bei 214° unter Rotfärbung und Aufschäumen.

$C_{22}H_{25}N_2O_3J \cdot HJ \cdot H_2O$ (638,1) Ber. C 41,38 H 4,42
Gef. „ 41,45 „ 4,74.

Das Jodhydrat läßt sich auch aus Methanol umkrystallisieren. Dabei wird aber bereits etwas Jodwasserstoff abgespalten, wie das Analysenergebnis zeigt:

Gef. C 44,04 H 4,76 J 37,47 (Ber. J 40,94).

Die freie Jodbase. Schüttelt man das Jodhydrat mit Chloroform–Ammoniak, so erhält man die farblose Lösung der Jodbase II, die sich aber nach kurzer Zeit gelb zu färben beginnt und nach mehrstündigem Stehen farblose Krystalle ausscheidet. Nach 48-stündigem Stehen entspricht die Menge der Krystalle, die sich durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als zurückgebildetes Jodhydrat der Jodbase II erweisen, der Hälfte des eingesetzten Materials. Aus der gelben Chloroform-Mutterlauge wird nach Eindampfen und Versetzen mit Alkohol *gelbes Desoxyvomicin* isoliert.

Für die präparative Gewinnung dieser Base empfiehlt sich die von O. Müller[2]) benutzte Methode, das gelbe Desoxyvomicin durch Schütteln des feingepulverten Jodhydrats mit verdünntem Ammoniak in Freiheit zu setzen.

[1]) Vgl. A. **545**, 72 (1940).
[2]) A. **545**, 80 (1940).

Versuche, die Jodbase II aus der zuerst farblosen Chloroformlösung zu isolieren, schlugen fehl. Der beim Eindampfen i. V. erhaltene schwachgelbe Rückstand färbt sich schon beim Anreiben mit Alkohol oder Aceton stark gelb und ergibt nur Krystallisation von gelbem Desoxyvomicin.

Das Jodhydrat von Jodbase II ist in heißem Wasser leicht löslich. Beim Abkühlen scheiden sich Öltröpfchen aus, die auf keine Weise zur Krystallisation zu bringen sind. In heißem Wasser, also in neutraler Lösung, findet bereits die HJ-Abspaltung statt und es hinterbleibt das Jodhydrat des gelben Desoxyvomicins. Dieses Salz konnte auch aus den Partnern nur als Öl erhalten werden.

Gelbes Desoxyvomicin und Jodwasserstoffsäure.

3 g Base werden in 10 ccm Eisessig gelöst und mit 3 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure und etwas rotem Phosphor zum gelinden Sieden erhitzt. Schon nach wenigen Minuten beginnt die Krystallisation; beim Abkühlen mit Eis erstarrt das Reaktionsgemisch zu einem Krystallbrei, der abgesaugt und mit starker Essigsäure ausgewaschen wird. Nach Umkrystallisieren aus 60-proc. Essigsäure schöne prismatische Stäbchen vom Schmelzp. 215° unter Rotfärbung und Aufschäumen. Mit dem Jodhydrat des Jod-dihydrodesoxyvomicins II, das aus Vomicin und HJ erhalten wurde, keine Erniedrigung. Auch die Reaktionen sind die gleichen.

Die Umlagerung von gelbem Desoxyvomicin.

Mit Zinkchlorid. 2 g Base werden in 12 ccm Eisessig gelöst und mit 3 g wasserfreiem Zinkchlorid 6 Stunden gekocht. Aufarbeitung der auskrystallisierten Additionsverbindung mit Ammoniak–Chloroform. Versetzt man die eingedampfte Chloroformlösung mit Alkohol, so scheidet sich *farbloses* Desoxyvomicin zu 70—80 Proc. in großen rhombischen Tafeln vom Schmelzp. 206° ab.

Mit Kalium-acetat. 1 g Base wird in 4 ccm Eisessig gelöst und unter Zusatz von 1 g Kaliumacetat 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Die hellbraune Lösung wird in Ammoniak eingegossen und mit Chloroform ausgezogen. Nach Passieren einer Al_2O_3-Säule wird eingedampft. Aus Alkohol rhombische Tafeln vom Schmelzpunkt des farblosen Desoxyvomicins. Ausbeute quantitativ.

Durch Destillation. Gelbes Desoxyvomicin wird in einer kleinen Retorte im Metallbad erhitzt. Während beim farblosen Desoxyvomicin schon bei 195° i. Hochv. die Sublimation beginnt, geht hier erst oberhalb des Schmelzpunktes, bei 205—215°, ein gelbliches Öl über, das lackartig erstarrt und in wenig Chloroform aufgenommen wird. Nach Hinzufügen von Alkohol krystallisiert farbloses Desoxyvomicin in den charakteristischen rhombischen Tafeln. Identität in Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt.

Unter den Bedingungen der Kondensation mit Benzaldehyd. Unter den Bedingungen, wie sie für die Darstellung der Benzalverbindung des farblosen Desoxyvomicins beschrieben sind, erhielt man aus der gelben Base zunächst derbe, schwach gefärbte Drusen, als zweite Fraktion intensiv gelbe Nadeln. Erstere erwiesen sich nach mehrfachem Umkristallisieren aus Aceton–Wasser in Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit farblosem Desoxyvomicin identisch. Die gelben Nadeln schmolzen bei 197° und stimmten mit der Benzalverbindung des farblosen Desoxyvomicins in allen Eigenschaften überein. Die Umlagerung zum farblosen Isomeren verläuft also schneller als die Kondensation mit Benzaldehyd.

Ozonisation des gelben Desoxyvomicins.

Ein aus Pyridin–Wasser umkrystallisiertes Präparat, bei 120° im Hochv getr., lieferte die unter a angegebenen Ausbeuten an Acetaldehyd.

	mg gelbes Desoxyvomicin	Ozonisationsdauer in Min.	Dinitrophenylhydrazon	Proc. d. Th.
a	130	32	10,5	13
	153	40	16	17
b	142	150	40	46
	95	180	26,8	46
	125	180	36	47
c	113	150	35,4	51

Ein reinstes, aus Chloroform–Aceton umkrystallisiertes Präparat vom Schmelzp. 211°, getrocknet bei 100° i.V., gab die unter b verzeichneten Werte.

Um die Möglichkeit einer teilweisen Umlagerung in das weiße Isomere beim Trocknen bei erhöhter Temperatur zu umgehen, wurde ein reinstes Präparat, aus Chloroform–Benzol umkrystallisiert, lufttrocken ozonisiert (c).

Vergleicht man die Ergebnisse mit den bei der Ozonisation des farblosen Desoxyvomicins erhaltenen (S. 18), so stellt man bei der gelben Base den geringeren Umsatz und die langsamere Einwirkung des Ozons fest.

Entjodung von Jod-dihydrodesoxyvomicin II.

Dihydro-desoxyvomicin II.

Schüttelt man das Jodhydrat des Jod-dihydrodesoxyvomicins II mit Zinkstaub in Methanol–Eisessig, so wird in der Kälte gelbes Desoxyvomicin, in der Wärme das farblose Isomere erhalten, das durch Umlagerung in Anwesenheit des Zinkhalogenids entstanden ist. Unter den nachstehenden Bedingungen hat sich das Jod durch Wasserstoff ersetzen lassen:

5 g gelbes Desoxyvomicin werden in 12 ccm Eisessig gelöst und mit 4 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure kurz aufgekocht, wobei sich das Jodhydrat des Joddihydrodesoxyvomicins II auszuscheiden beginnt. Unter Eiskühlung und dauerndem Schütteln werden 5 g Zinkstaub eingetragen. In Abständen von 10 Minuten werden noch dreimal je 2 ccm Jodwasserstoffsäure und 1 g Zinkstaub zugegeben. Alsdann erwärmt man auf dem Wasserbad noch 3 Stunden, wobei insgesamt noch 15 ccm Jodwasserstoffsäure und 10 g Zinkstaub hinzugefügt werden. Nach Eingießen der warmen Lösung in überschüssiges Ammoniak wird mit Chloroform durchgeschüttelt und vom auskrystallisierten Zink-ammoniumjodid abgesaugt. Der getrocknete Chloroformextrakt wird an Aluminiumoxyd entfärbt und eingedampft. Der ölige Rückstand wird in Methanol aufgenommen und mit alkoholischer Salzsäure versetzt, worauf beim Anreiben sofort das Chlorhydrat des Dihydrodesoxyvomicins II aus-

krystallisiert. Das Chlorhydrat ist leicht löslich in Äthanol, weniger löslich in Methanol. Schmelzp. 235° (unter Zers.) nach vorheriger Rosafärbung. Ausbeute 3,1 g.

Zur Darstellung der freien Base ist es nötig, von ganz reinem, mehrfach umkrystallisiertem Chlorhydrat auszugehen, das mit Ammoniak–Chloroform zerlegt wird. Der Rückstand der Chloroformlösung wird mit Äther angerieben. Krystallisation in prismatischen Stäbchen. Aus viel Äther wird mehrfach umkrystallisiert. Schmelzpunkt 168°. Im Hochvakuum geht die Base gegen 240° als farbloses Öl über.

$C_{22}H_{26}O_3N_2$ (366,2) Ber. C 72,09 H 7,14
Gef. „ 72,34 „ 7,09.

$[\alpha]_D^{20} = +345°$ (Chloroform).

Dihydrodesoxyvomicidin II.

Das zuvor erwähnte Chlorhydrat wird in 60-proc. Schwefelsäure gelöst und an der Bleikathode reduziert. Der beim Eingießen in Ammoniak ausfallende voluminöse Niederschlag wird in Äther aufgenommen. Beim Eindampfen hinterläßt die getrocknete Ätherlösung das Cidin schön krystallisiert und in guter Ausbeute. Dihydrodesoxyvomicidin II schmilzt nach Umkrystallisieren aus Essigester bei 269° unter Zersetzung. Es ist alkalilöslich und gibt mit Oxydationsmitteln die typische violette Farbreaktion.

$C_{22}H_{28}O_2N_2$ (352,2) Ber. C 74,95 H 8,00
Gef. „ 75,01 „ 7,75.

Über Dihydro-desoxyvomicin I.

Zur Darstellung. Das zuerst bekannt gewordene Dihydrodesoxyvomicin wird im wesentlichen nach der zuletzt mitgeteilten Methode[1]) dargestellt. Auf 24 g Dihydrovomicin in 70 ccm Eisessig genügen 35 ccm rauchender Bromwasserstoffsäure. Eine Vereinfachung erreicht man dadurch, daß man nach dem Kochen mit Bromwasserstoff vom Phosphor absaugt und dann, ohne die Brombase zu isolieren, durch 1-stündiges Erwärmen mit 20 g Zinkstaub auf dem Wasserbad entbromt. Nach Eingießen in einen Überschuß Ammoniak wird mit Chloroform ausgezogen, der Chloroformextrakt an Al_2O_3 gereinigt und eingedampft. Der Rückstand krystallisiert beim Anreiben mit 80-proc. Alkohol. Die Ausbeute an Dihydro-desoxyvomicin entspricht der a. a. O. angegebenen.

Benzal-dihydrodesoxyvomicin I. 0,5 g Base werden in 20 ccm absolutem Alkohol gelöst und mit 1 ccm Benzaldehyd und etwa 0,1 g Piperidinacetat 7 Stunden unter Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt. Die tief gelbe Lösung wird dann eingedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen; dieser Lösung werden die basischen Bestandteile mit 2n-Salzsäure entzogen. Dann fällt man mit Ammoniak, schüttelt mit Chloroform aus und dampft zur Trockne ein. Aus Methanol–Aceton erhält man beim Anreiben Krystalle, die in kaltem Aceton mäßig, in kaltem Methanol schwer löslich sind. Aus Aceton krystallisiert die Substanz in sternförmig angeordneten rhombischen, gelben Blättchen, die bei 222° schmelzen. Ausbeute 50 Proc. d. Th.

$C_{29}H_{30}O_3N_2$ (454,3) Ber. C 76,60 H 6,65
Gef. „ 76,30 „ 6,61.

[1]) A. **545**, 99 (1940).

Hydrierung. 1,5 g Dihydrodesoxyvomicin werden in 30 ccm 2 n-Essigsäure gelöst und mit etwa 180 mg frischem Platinoxyd unter Wasserstoff geschüttelt. Es ist wichtig, das Platinoxyd in Anwesenheit der Substanz zu hydrieren, da mit einem fertigen Platinkontakt die Hydrierung äußerst träge verläuft. Die Wasserstoffaufnahme ist nach 4—5 Stunden beendet. Wenn notwendig, wird noch eine zweite Menge von etwa 100 mg PtO_2 hinzugefügt und noch 2 Stunden geschüttelt. Die vom Platin abfiltrierte Lösung wird in verdünntes Ammoniak eingegossen, wobei die Lösung völlig klar bleibt. Mit Chloroform kann ihr jedoch das Hydrierungsprodukt leicht entzogen werden. Der Rückstand der Chloroformlösung wird in heißem Alkohol aufgenommen. Beim Erkalten krystallisieren farblose Nadeln von *Tetrahydrodesoxyvomicin* A, die nach zweimaligem Umkrystallisieren aus viel Alkohol bei 246 bis 247° schmelzen. Ausbeute 0,95 g.

4,735 mg Subst.: 12,415 mg CO_2, 3,190 mg H_2O.

$C_{22}H_{28}O_3N_2$ (368,2)	Ber.	C 71,69	H 7,66
	Gef.	„ 71,51	„ 7,54.

In den Mutterlaugen findet sich in geringer Menge die isomere Base (B), die auf Wasserzusatz auskrystallisiert. Weiße Nadeln, die Krystall-Lösungsmittel enthalten und an der Luft verwittern. Es wird aus wenig Alkohol umkrystallisiert. Schmelzp. 185—186°.

4,925 mg Subst.: 12,920 mg CO_2, 3,320 mg H_2O.

$C_{22}H_{28}O_3N_2$ (368,2)	Ber.	C 71,69	H 7,66
	Gef.	„ 71,59	„ 7,54.

Drehwerte der Tetrahydrodesoxyvomicine A und B in Chloroform.

A: $[\alpha]_D^{21} = +210°$.

B: $[\alpha]_D^{20} = +270°$.

In Eisessig als Lösungsmittel verläuft die Hydrierung schneller, liefert aber nur Tetrahydrodesoxyvomicin A.

Jodmethylat von Tetrahydrodesoxyvomicin A. 0,3 g Base (Schmelzp. 246°) werden mit 0,6 ccm Methyljodid 5 Stunden im Einschlußrohr auf 100° erhitzt. Das Jodmethylat krystallisiert dabei in verwachsenen Rhomben. Nach Lösen in siedendem Methanol, in dem das Jodmethylat sehr leicht löslich ist, krystallisiert in der Kälte die Substanz in zu Büscheln vereinigten Nadeln. Schmelzp. 222° (Zers.).

Benzal-tetrahydro-desoxyvomicin A. Mit Piperidin als Katalysator unter den bisher angewandten Bedingungen wird die Kondensation nicht erreicht.

Die Suspension von 1 g Base in 5 ccm Alkohol und 1 ccm Benzaldehyd wird in der Siedehitze mit 2 Tropfen 20-proc. Natronlauge versetzt. Nach 3-stündigem Kochen wird die tief braune Lösung mit Salzsäure kongosauer gemacht; nach dem Erkalten krystallisiert das Chlorhydrat der Benzalverbindung aus. Es wird mit Ammoniak–Chloroform zerlegt und die Base aus Alkohol

umkrystallisiert. Prachtvolle, *farblose* federartige Krystalle, die bei 247° eine gelbe Schmelze geben.

$C_{29}H_{32}O_3N_2$ (456,3) Ber. C 76,31 H 7,02
Gef. „ 76,27 „ 7,07.

Hydrierung des prim. Bromdihydrodesoxyvomicins zu Tetrahydrodesoxyvomicin A.

0,2 g Base werden in 30 ccm Äthanol suspendiert und mit 70 mg Platinoxyd unter Wasserstoff geschüttelt. Nach einer Wasserstoffaufnahme von 0,95 Mol wird die Aufnahme sehr langsam. Es wird frisches Platinoxyd hinzugegeben und 6 Stunden weitergeschüttelt. Es ist dann ein Bromhydrat auskrystallisiert, das durch Erwärmen in Lösung gebracht wird. Die vom Pt abfiltrierte Lösung wird zur Trockne eingedampft, der hinterbleibende Krystallbrei in warmem Wasser gelöst und mit 2n-Natronlauge versetzt. Die völlig klar bleibende Lösung wird mit Chloroform ausgezogen und wie üblich aufgearbeitet. Es werden farblose Nadeln vom Schmelzp. 246° erhalten, die sich mit Tetrahydrodesoxyvomicin A als identisch erweisen.

Auch das *tert. Bromdihydrodesoxyvomicin I*, das Addukt von HBr an farbloses Desoxyvomicin, wird auf die gleiche Weise zur Tetrahydrobase A hydriert. Fügt man die Substanz erst nach Reduktion des Platinoxyds hinzu, so läßt sich das Produkt der Entbromung, das *Dihydrodesoxyvomicin I* fassen.

Elektrolytische Reduktion der Tetrahydrodesoxyvomicine.

Base A. 1 g Substanz wird in 30 ccm 60-proc. Schwefelsäure gelöst und 6 Stunden an der Bleikathode mit einer Stromstärke vom 6 Amp. reduziert. Die übliche Endpunktsbestimmung ist hier nicht möglich, da Tetrahydrodesoxyvomicin mit Alkali nicht ausfällt. Es wird in eisgekühltes konz. Ammoniak eingegossen, die flockige Fällung in Äther aufgenommen. Die getrocknete Ätherlösung wird auf ein kleines Volumen eingeengt, wobei ein Teil des Cidins sich amorph ausscheidet. Nach mehrtägigem Stehen mit wenig Äther krystallisiert die Masse durch. Rohprodukt 350 mg. Sehr leicht löslich in Alkohol, Methanol, Aceton, Essigester, schwer in Äther (1 : 500). Die beste Reinigung wird erzielt, wenn man in absolutem Äther löst, eine kurze Aluminiumoxydsäule passieren läßt und mit gewöhnlichem Äther nachwäscht. Aus dem Eluat wetzsteinförmige Krystalle, die nach Sintern bei 240° bei 250—251° unter Zers. schmelzen.

$C_{22}H_{30}O_2N_2$ (354,3) Ber. C 74,52 H 8,54
Gef. „ 74,39 „ 8,39.

Base B. 0,15 g Tetrahydro-desoxyvomicin B werden auf die gleiche Weise an der Bleikathode reduziert und mit Ammoniak–Äther aufgearbeitet. Das Cidin B, das in Äther schwerer löslich ist als das Cidin A, kann aus Äther auch nach längerem Stehen nicht krystallisiert erhalten werden. Zur Reinigung wurde im Hochv. destilliert, wobei die Base gegen 180° als gelbes Öl übergeht, das in wenig Alkohol aufgenommen wird. Aus kleinem Volumen Krystallisation in feinen Nadeln, die wegen ihrer geringen Menge nicht weiter gereinigt werden konnten. Schmelzpunkt undeutlich gegen 200°. In Alkohol ist diese Base weit weniger leicht löslich als die isomere Base A.

Strychnin und Jodwasserstoffsäure.

Desoxystrychnin. 1 g Strychnin wird mit 6 ccm Eisessig und 1,2 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure unter Zusatz von 0,8 g

rotem Phosphor 6 Stunden zum gelinden Sieden erhitzt. Die vom Phosphor abfiltrierte hellgelbe Lösung wird in dünnem Strahl in eisgekühltes konz. Ammoniak unter Rühren eingegossen und mit Äther mehrfach ausgezogen. Die vereinigten Ätherlösungen werden mit Kaliumcarbonat kurz getrocknet. Beim Eindampfen auf 10 ccm setzt meist die Krystallisation ein; wenn nicht, wird angeimpft. Es ist zweckmäßig, die Krystalle bereits nach 10 Minuten abzufiltrieren, da sich bei längerem Stehen zähe farblose Schmieren absetzen. Beim Umkrystallisieren aus stark verdünntem Alkohol wird als am schwersten lösliche Fraktion zunächst eine kleine Menge von Krystallen erhalten, die nach Reinigung in Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und Krystallform mit Strychnin übereinstimmen. Die Mutterlaugen liefern beim Einengen 190 mg einer wohlkrystallisierten Substanz, die bei 195—196° sintert und bei 197 bis 198° schmilzt. Mit einem aus Bromdesoxyvomicin hergestellten Präparat von *Desoxystrychnin* keine Schmelzpunktsdepression.

$C_{21}H_{22}N_2O$ (318,29) Ber. C 79,20 H 6,79 Gef. C 79,40 H 6,68.

Ozonisation von Desoxystrychnin.

Zur Entfernung anhaftenden Krystallalkohols wird aus Pyridin–Wasser umkrystallisiert und bei 100° i. V. getr. 60 mg Base werden in 1 ccm verd. Essigsäure gelöst und mit langsamem Ozonstrom von 3 Proc. Ozongehalt 110 Minuten ozonisiert. Die völlig unverfärbte Lösung färbt sich bei der anschließenden Wasserdampfdestillation braun und scheidet hellbraune Flocken ab. Das Wasserdampfdestillat wird in einem Überschuß einer salzsauren Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin aufgefangen: 38,3 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazon, nach Trocknen bei 100° i. V. Nach Reinigung durch mehrfaches Umkrystallisieren aus Alkohol Schmelzp. 163—164° ohne Depression in Mischung mit reinem *Acetaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon*. Ausbeute 90 Proc. d. Th.

Apostrychnin.

16 g Strychnin wurden mit 80 ccm Eisessig und 32 ccm rauchender HBr unter Zusatz von 5 g rotem Phosphor 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die heiß vom Phosphor abgesaugte Lösung (Glasfritte) wird in einen Überschuß eiskalter 2n-NaOH eingegossen. Der Niederschlag wird abfiltriert, ausgewaschen, in Wasser suspendiert und mit etwa 100 ccm Chloroform durchgeschüttelt. Von der großen Menge des Ungelösten wird abfiltriert, die getrocknete Chloroformlösung an Aluminiumoxyd gereinigt und auf kleines Volumen eingeengt. Beim Versetzen mit Aceton in der Kälte fällt ein flockiger Niederschlag aus, der mehrfach mit Aceton ausgekocht wird. Nach Eindampfen der Acetonextrakte krystallisiert in der Kälte eine Base aus, die nach mehrfachem Umkrystallisieren aus Aceton bei 242—244° schmilzt und ganz farblos ist. Mischschmelzpunkt mit Strychnin bei 232°. Die Base ist halogenfrei. Ausbeute 1—2 Proc. d. Th.

$C_{21}H_{20}ON_2$ (316,2) Ber. C 79,70 H 6,38 Gef. C 80,03 H 6,32.

Die Lösungen in organischen Solventien färben sich beim Stehen rosarot, besonders schnell in der Wärme, vermutlich infolge Autoxydation.

Ob das Apostrychnin eventuell erst bei der Aufarbeitung durch HBr-Abspaltung aus einem Bromdesoxystrychnin entsteht, wurde nicht näher untersucht.

Die Konstitution und Konfiguration der Digitalose;

von *Otto Th. Schmidt, Walter Mayer* und *Alfred Distelmaier.*

Mit 2 Figuren im Text.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg.]

(Eingelaufen am 24. Juni 1943.)

In einer früheren Untersuchung war ein Beitrag zur Erforschung der Konfiguration der Digitalose geliefert worden[1]). Danach waren von den vier asymmetrischen Zentren dieses Zuckers die C-Atome 2 und 4 im Sinne der Formel I festgelegt. Um weiteren Einblick in den räumlichen Bau der Molekel zu gewinnen, konnten verschiedene Wege eingeschlagen werden:

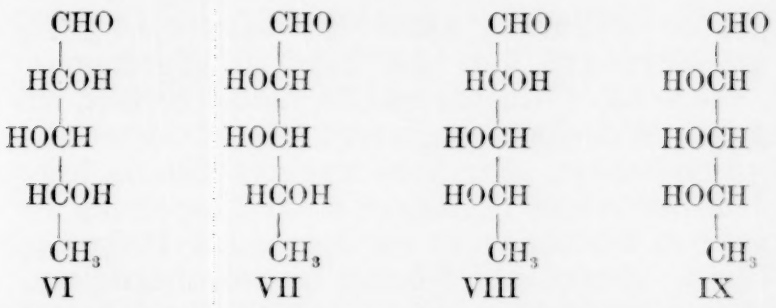
1. Man konnte die Darstellung der 2-Methyl-äther der 4 Methylpentosen (Formel II—V) versuchen, die auf Grund des früheren Ergebnisses allein noch in Betracht kamen, so z. B. die Synthese der 2-Methyl-d-fucose (III), oder der 2-Methyl-l-rhamnose (IV).

	I	II	III	IV	V
1	CHO	CHO	CHO	CHO	CHO
2	$HCOCH_3$	$HCOCH_3$	$HCOCH_3$	$HCOCH_3$	$HCOCH_3$
3	CHOH	HCOH	HOCH	HCOH	HOCH
4	HOCH	HOCH	HOCH	HOCH	HOCH
5	CHOH	HCOH	HCOH	HOCH	HOCH
6	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3

2. Ein Abbau der Digitalose, etwa in Gestalt des Digitalonsäureamids, hätte zu einer der vier in Frage kommenden Methyltetrosen führen müssen, nämlich der d-Xylo-methylose (VI), der d-Lyxo-methylose (VII), der l-Arabo-methylose (VIII), oder schließlich der l-Ribo-methylose (IX). Da die ersten 3 Methyltetrosen bekannt sind, erschien eine Entscheidung auch auf diesem Wege möglich.

3. Es konnte versucht werden, Digitalose „zwangsweise" in ein Phenylosazon überzuführen. Wie P. Brigl und R. Schinle[2])

[1]) O. Th. Schmidt u. H. Zeiser, B. **67**, 2127 (1934).
[2]) B. **62**, 1722 (1929); **63**, 2887 (1930).



VI VII VIII IX

erstmals an 2-Methyl-glucose gezeigt haben, lassen sich 2-Methyl-äther von Aldosen recht gut unter Abspaltung der Methylgruppe in das Osazon des zugrunde liegenden Zuckers überführen[1]). Es hätte aus Digitalose das Osazon eines der 4 Zucker II—V entstehen müssen. Diese Osazone sind alle bekannt.

4. Als letztes blieb immer noch die Möglichkeit, Digitalose durchzumethylieren und mit den ebenfalls völlig zu methylierenden Zuckern II—V zu vergleichen.

Den ersten Weg haben H. B. Mac Phillamy und R. C. Elderfield[2]) eingeschlagen, indem sie 2-Methyl-d-fucose (III) und 2-Methyl-l-rhamnose (IV) aus d-Fucose (und d-Galaktose) und aus l-Rhamnose darstellten. Keiner der beiden methylierten Zucker war identisch mit Digitalose. Die Autoren schlossen daraus, daß für Digitalose nur noch die Formel II der 2-Methyl-d-gulomethylose, oder Formel V der 2-Methyl-l-altromethylose verbleibe.

Auch wir haben Versuche auf dem ersten Weg begonnen und einen Modellversuch zum 2. Weg angestellt. Um das dabei geschaffene experimentelle Material festzuhalten, beschreiben wir im Versuchsteil die Darstellung von 2-*Methyl*-3,4-*aceton*-*β*-*methyl*-l-*fucosid*, von l-*Fucose-dibenzyl-mercaptal* und den Abbau des l-*Fuconsäure-amids* zu l-*Lyxomethylose* (Spiegelbild von VII), deren Benzyl-phenyl-hydrazon wir krystallisiert erhielten. Im übrigen haben wir diese Experimente alsbald abgebrochen, als ein zur gleichen Zeit durchgeführter Versuch auf dem 3. Weg uns darüber belehrte, daß Digitalose *keine 2-Methyl-methylpentose* ist, und daß folglich alle Konfigurationsbeweise, die diese Konstitution zugrunde legten, zu negativen (Weg 1 und 2) oder zu — in Betracht der Konstitution — falschen (Weg 4) Ergebnissen führen mußten.

Zu dem Schlusse, Digitalose sei eine 2-Methyl-methylpentose, war H. Kiliani[3]) dadurch veranlaßt worden, daß er kein Osazon

[1]) Z. B. Arabinose-phenylosazon aus 2-Methyl-arabinose, O. Th. Schmidt und A. Simon, J. pr. [2] **152**, 190 (1939).

[2]) J. organ. Chem. **4**, 150 (1939).

[3]) B. **55**, 91 (1922).

der Digitalose bekommen hatte. Er hatte 36,4 g Digitalinum verum gespalten und das vom Aglykon abgetrennte Zuckergemisch, das je 8,9 g Glucose und Digitalose enthält, mit Phenylhydrazin und Essigsäure umgesetzt. Dabei hatte er 9 g rohes Glucose-phenylosazon, aber kein weiteres Osazon bekommen.

In dem Bestreben, Digitalose unter Abspaltung der Methyläthergruppe in 2-Stellung in ein Osazon der Methylpentosereihe überzuführen, setzten wir 380 mg 80-proc. Digitalose, die wir durch Gärung weitgehend von Glucose befreit hatten, in der üblichen Weise mit Phenylhydrazin und Essigsäure um. Wir erhielten in guter Ausbeute ein sehr schön krystallisierendes Osazon, das mit keinem Osazon der Methylpentosen identisch war, aber noch die Methoxylgruppe enthielt. Das Osazon der Digitalose schmilzt bei 179—180° und besitzt in Pyridin–Alkohol (2:3 Vol) die spezifische Drehung $+0{,}5^0 \rightarrow +18^0$.

Damit war also die 2-Stellung der Methoxylgruppe in Digitalose ausgeschlossen und eine neue Grundlage für die weitere Untersuchung zu gewinnen.

Am Hydroxyl 5 kann die Methyläthergruppe nicht gebunden sein, denn H. Kiliani hatte aus Digitalonsäure durch Oxydation mit Salpetersäure eine Trioxyglutarsäure dargestellt, in welcher die ersten 5 C-Atome der Digitalose erhalten sind, und welche noch die Methoxylgruppe enthält[1]). Auch das C-Atom 4 scheidet als Haftstelle der Methoxylgruppe aus. Schon Kiliani[2]) hatte angenommen, daß das Lacton der Digitalonsäure ein γ-Lacton sei. Wir haben diese Annahme dadurch bestätigt, daß wir für das Lacton der Digitalonsäure nach der Methode von W. N. Haworth[3]) die Lactonöffnungskurve aufnahmen und mit den typischen Kurven von γ- und δ-Lactonen verglichen. Wie die nachstehende Tafel zeigt, besitzt Digitalonsäurelacton zweifellos einen 1-4-Ring. Dieser Beweis wird durch unsere später zu behandelnde Kenntnis der Gesamtkonfiguration der Digitalose gesichert: Digitalonsäurelacton dreht stark nach links ($-92{,}5^0$). Das Hydroxyl 5 der Digitalonsäure, das ja an einem δ-Lactonring teilhaben würde, ist nach rechts gerichtet. Die hohe negative Drehung des Digitalonsäurelactons wäre mit einem solchen δ-Lacton nicht vereinbar.

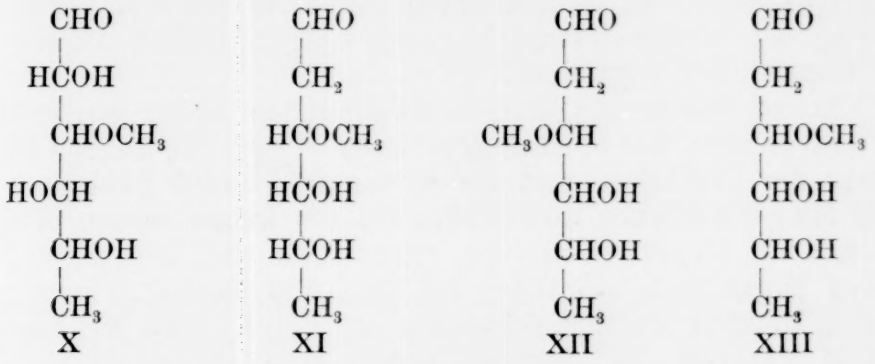
Somit bleibt für den Sitz der Methoxylgruppe nur die 3-Stellung. Digitalose ist also eine 3-Methyl-methylpentose (X). Die Analogie in bezug auf die Haftstelle der Methoxylgruppe mit den bisher bekannten Methyläthern der Desoxy-methylpentosen

[1]) B. **49**, 709 (1917); **64**, 2028 (1931); vgl. auch O. Th. Schmidt u. H. Zeiser, B. **67**, 2127 (1934).

[2]) Vgl. Fußnote 3, S. 27.

[3]) W. N. Haworth, The constitution of sugars, London 1929, S. 23.

aus in der Natur vorkommenden Glycosiden ist offensichtlich. Auch Cymarose [XI[1])] und Diginose [XII[2])] tragen die Methoxylgruppe am C_3, und von Sarmentose [XIII[3])] und Oleandrose [XIII[4])] ist es wahrscheinlich.



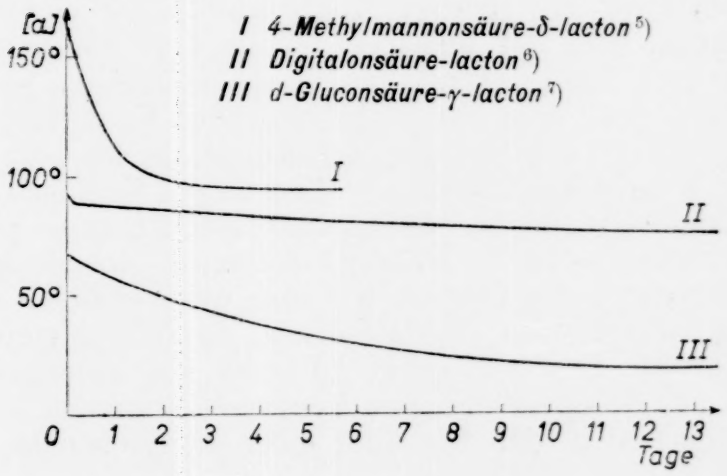


Fig. 1.

An den bisherigen Ergebnissen der Konfigurationsermittlung der Digitalose hatte sich mit dem Auffinden des Osazons nichts geändert (Formel X). Für die Gesamtkonfiguration kamen noch immer die Formeln II—V in Betracht, abgeändert freilich dadurch, daß nun die Methoxylgruppe in 3-Stellung stand. Es erschien schwierig, auch nur einen dieser 3-Methyläther dar-

---

[1]) R. C. Elderfield, J. biol. Ch. **111**, 527 (1935).
[2]) C. W. Shoppee u. T. Reichstein, Helv. **25**, 1611 (1942).
[3]) W. A. Jacobs u. N. M. Bigelow, J. biol. Ch. **96**, 355 (1932).
[4]) R. Tschesche, K. Bohle u. W. Neumann, B. **71**, 1929 (1938).
[5]) O. Th. Schmidt, C. C. Weber-Molster u. H. Hauss, B. **76**, 343 (1943).
[6]) Zum Vergleich mit den beiden rechtsdrehenden Lactonen sind die Drehungswerte des Spiegelbildes der Digitalonsäure aufgetragen.
[7]) O. F. Hedenburg, Am. Soc. **37**, 362 (1915).

zustellen. Am leichtesten ließ sich die Entscheidung über die Rhamnose-Konfiguration (IV) treffen. Gemeinsam mit E. Plankenhorn und F. Kübler hat der eine von uns 2,3-Dimethyl-rhamnose dargestellt und daraus, gemäß dem oben angegebenen Weg 3 3-Methyl-l-rhamnose-phenylosazon erhalten[1]). Diese Verbindung ist weder identisch, noch spiegelbildlich isomer mit dem Osazon der Digitalose.

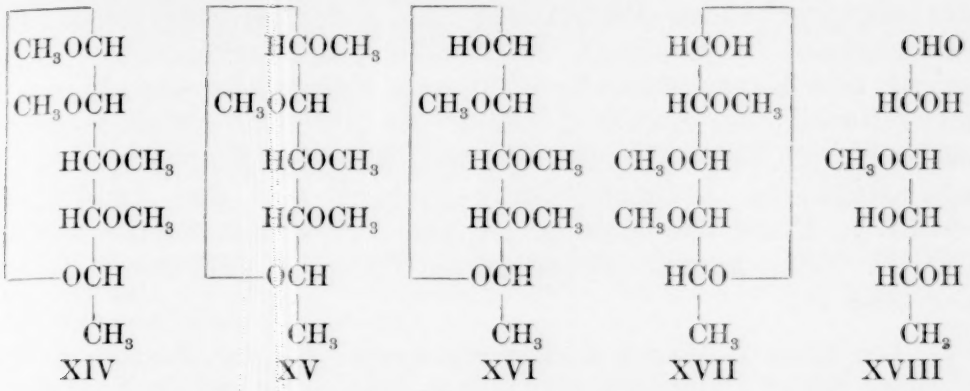
Um zu einem endgültigen Ergebnis zu gelangen, wählten wir den vierten der oben angegebenen Wege, die völlige Methylierung der Digitalose und der zu vergleichenden Methylpentose. Auch Mac Phillamy und Elderfield[2]) haben diesen Weg erörtert, doch nicht beschritten, vermutlich weil Digitalose recht schwer zugänglich geworden ist, und eine Permethylierung mit kleinen Mengen Zucker schwierig erscheint. Daß die amerikanischen Autoren den Versuch unterlassen haben, ist gut. Er hätte ihnen zwar die richtige Konfiguration der Digitalose ergeben können, aber der bisherige Irrtum über die Konstitution dieses Zuckers wäre vorerst unentdeckt geblieben.

Von den drei noch zur Wahl stehenden Konfigurationen II, III und V (Methoxyl in 3-Stellung), besaß diejenige der d-Fucose (III) die größte Wahrscheinlichkeit vor allem wegen der hohen Drehung der Digitalose [+ 106°[3])]. d-Gulomethylose dreht − 38°[4]) und l-Altromethylose − 18°[5]), während d-Fucose eine Drehung von + 76°) aufweist[6]). So führten wir also den Vergleich zwischen der völlig methylierten Digitalose und der völlig methylierten Fucose durch. Daß wir dabei l-Fucose aus Blasentang verwendeten und Spiegelbilder zum Vergleich brachten, hat seinen Grund allein darin, daß wir über einen hinreichenden Bestand an diesem Zucker verfügten.

Wir glykosidierten l-Fucose und trennten das Gemisch der beiden Methylfucoside. Mit Dimethylsulfat und Natronlauge bereiteten wir aus der α-Form 2,3,4-Trimethyl-α-methyl-l-fucosid (XIV), Schmelzp. 97—98°, $[\alpha]_D = -209°$, und aus der β-Form 2,3,4-Trimethyl-β-methyl-l-fucosid (XV), Schmelzp. 101,5—102,5°, $[\alpha]_D = -21°$. Beide Verbindungen hydrolysierten wir und erhielten 2,3,4-Trimethyl-l-fucose, die in wäßriger Lösung eine Gleichgewichtsdrehung von − 129° zeigt, und deren α-Form (XVI) schön krystallisiert, als Hydrat bei 65° und wasserfrei bei 36 bis 37° schmilzt. Das Hydrat dreht − 168° ⟶ − 118°.

---

[1]) B. **75**, 579 (1942).
[2]) Vgl. Fußnote 2, S. 27.
[3]) J. D. Lamb u. S. Smith, Chem. Soc. 1936, 442.
[4]) P. A. Levene u. J. Compton, J. biol. Ch. **111**, 335 (1935).
[5]) K. Freudenberg u. K. Raschig, B. **62**, 373 (1929).
[6]) E. Votoček, C. 1901 I, 1042; J. Minsaas, Rec. **50**, 432 (1931).



XIV XV XVI XVII XVIII

Es war nicht zu erwarten, daß bei der Glykosidierung von Digitalose eine Trennung in α- und β-Methyl-digitalosid mit kleinen Substanzmengen durchführbar wäre. Deshalb dehnten wir die Methylierung auch auf ein Gemisch von α- und β-Methyl-l-fucosid aus, wie es nach der Glykosidierung und 1-maligen Umkrystallisation anfällt. Da weiterhin die Methylierung, zumal kleiner Mengen mit Dimethylsulfat schlechte Ausbeuten gibt, führten wir die Methylierung des Fucosid-Gemischs in flüssigem Ammoniak mit Kalium und Jodmethan nach der schönen Methode von Muskat[1]) durch. Wir erhielten ein Gemisch der Verbindungen XIV und XV, das bei 70—73° schmolz und bei der Hydrolyse Verbindung XVI ergab.

In der gleichen Weise gingen wir bei Digitalose vor. Den Zucker erhielten wir durch Spaltung von Digitalinum verum und Abtrennung der Glucose durch Gärung in sirupöser Form. Wir gewannen aus 390 mg Digitalose 316 mg Methyl-digitalosid. Die Substanz zeigte nach der Hochvakuum-Destillation Ansätze zur Krystallisation, wir methylierten sie aber gleich weiter. Das Methylierungsprodukt lieferte uns nach der Hochvakuum-Destillation 191 mg eines wasserklaren Öls, das nach Animpfen mit einer Spur Trimethyl-β-methyl-l-fucosid (XV) sofort zu krystallisieren begann. Doch erhielten wir ein Gemisch der durchmethylierten α- und β-Form des Methyl-digitalosids, dessen Menge nach dem Umkrystallisieren noch 82 mg betrug; es schmolz bei 72°. Schon die Hydrolyse dieser Substanz zeigte uns, daß wir das Spiegelbild der 2,3,4-Trimethyl-l-fucose (XVI), nämlich Verbindung XVII in der Hand hatten. Die Drehung der Hydrolysenlösung betrug + 129°. Aus dieser Lösung gewannen wir 72 mg entglykosidierter Verbindung, die nach der Hochvakuum-Destillation wiederum zunächst als farbloser Sirup (54 mg) anfiel. Auch dieser Sirup krystallisierte auf Animpfen mit einer Spur

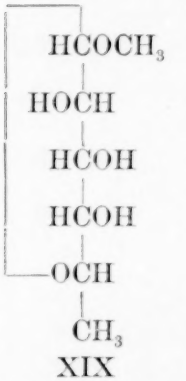
[1]) Am. Soc. **56**, 693, 2449 (1934); vgl. auch L. Schmid u. A. Waschkau, M. **49**, 107 (1928).

der entsprechenden Verbindung (XVI) der l-Fucosereihe. Das so erhaltene Krystallisat, nach dem Umkrystallisieren 38 mg, zeigte alle Konstanten, die sich vom Spiegelbild der 2,3,4-Trimethyl-α-l-fucose erwarten ließen. Es bildet die gleichen derben, sechseckigen Krystalle des Hydrats, schmilzt als solches bei 65° und zeigt die Anfangsdrehung + 168° und die Enddrehung + 118°. Diese Verbindung ist also 2,3,4-Trimethyl-α-d-fucose (XVII). Somit kommt Digitalose die Formel XVIII der 3-Methyl-d-fucose zu.

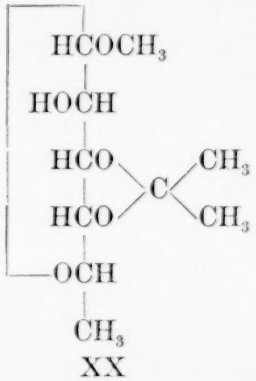
Der Firma E. Merck danken wir bestens für die Überlassung einer größeren Menge Digitalinum germanicum, der Gesellschaft der Freunde der Universität Heidelberg für die gütige Förderung unserer Arbeit durch geldliche Mittel.

Beschreibung der Versuche.

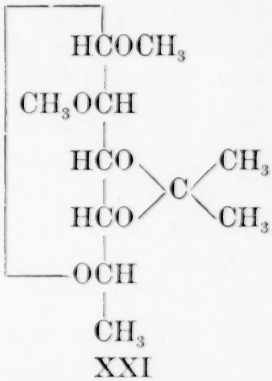
I. 2-Methyl-3,4-aceton-β-methyl-l-fucosid[1].



XIX



XX



XXI

3,4-Aceton-β-methyl-l-fucosid [XX[2]]. 2 g β-Methyl-l-fucosid (XIX) wurden mit 200 ccm Aceton, welches 2 ccm konz. Schwefelsäure enthielt, versetzt und 4,5 Stunden geschüttelt. Nach Neutralisation mit wasserfreier Soda wurde die vom Natriumsulfat abgetrennte Lösung zunächst bei gewöhnlichem Druck, dann i. V. eingedampft. Das hinterbleibende Rohprodukt wurde aus Tetrachlorkohlenstoff, dann aus Petroläther (40—60°) umkrystallisiert. Die Verbindung krystallisiert als Hydrat in farblosen Nadeln, die unscharf bei 89—97° schmelzen und in Wasser, Methanol, Aceton und Benzol leicht löslich sind. Ausbeute 1,8 g.

$C_{10}H_{18}O_5 \cdot 1\,H_2O$ (236,16) Ber. C 50,8 H 8,57 Gef. C 50,6 H 8,70.

[1]) Diese Versuche wurden in den Jahren 1934 und 1935 gemeinsam mit Herrn E. Fürst durchgeführt. Die Arbeit mußte damals aus äußeren Gründen beendet werden, bevor das Ziel, 2-Methyl-l-fuconsäure-lacton, erreicht war. Doch habe ich mich durch einen orientierenden Versuch davon überzeugt, daß das aus 2-Methyl-3,4-aceton-β-methyl-l-fucosid durch Hydrolyse und Oxydation entstandene Lacton (Schmelzp. 110°, $[\alpha]_D = +54°$, beides roh) weder mit Digitalonsäure-lacton, noch mit dessen Spiegelbild identisch sein konnte. Schmidt.

[2]) Der Sitz der Acetongruppe in 3,4-Stellung ist aus Analogie zum konfigurationsgleichen 3,4-Aceton-β-methyl-galaktosid ebenso wahrscheinlich, wie in dieser Verbindung [F. Micheel, B. **62**, 687 (1929)].

2-Methyl-3,4-aceton-β-methyl-l-fucosid (XXI). Zu 3 g Natriumdraht in 40 ccm absolutem Äther wurden 1,5 g des krystallisierten, wasserhaltigen Aceton-methyl-fucosids gegeben. Nach Stehen über Nacht wurde 1 Stunde lang unter Rückfluß erwärmt. Darauf wurde das überschüssige Natrium entfernt und die Lösung eingedampft. Die so gewonnene Natriumverbindung wurde mit 12 ccm Jodmethan versetzt und 2 Tage lang im Brutschrank aufbewahrt. Nun wurde das überschüssige Jodmethan i. V. entfernt und der Rückstand mit absolutem Äther ausgekocht. Die ätherische Lösung hinterließ beim Eindampfen 1,2 g schöner farbloser Krystalle, die, aus Petroläther umkrystallisiert, bei 88—92° schmolzen. Auch 2-Methyl-3,4-aceton-β-methyl-l-fucosid krystallisiert als Hydrat.

$C_{11}H_{20}O_5 \cdot 1H_2O$ (250,18)	Ber.	C 52,76	H 8,87	$(OCH_3)_2$	24,78
	Gef.	„ 53,00	„ 8,54	„	24,40.

$$[\alpha]_D^{20} = -0,17^\circ \cdot 5/1 \cdot 0,0778 = -10,9 \pm 1^\circ \ (CH_3OH).$$

II. l-Fucose-dibenzyl-mercaptal [W. Mayer[1]].

10 g l-Fucose (aus Fucus vesiculosus) wurden in 10 g bei −15° gesättigter Salzsäure gelöst und mit 13 g Benzyl-mercaptan versetzt. Nach 15 Minuten Schütteln war die Mischung zu einer leicht rosa gefärbten Krystallmasse erstarrt. Das Rohprodukt wurde abgesaugt, mit Äthanol, Benzol und Äther gewaschen und 2-mal aus Methanol umkrystallisiert. Das Mercaptal bildet farblose Krystallnadeln, die bei 184° schmelzen. Es ist leicht löslich in Pyridin und Dioxan, schwer löslich in Aceton, Äther, Benzol, Chloroform und Essigester; einigermaßen gut löst es sich in heißem Methanol, Äthanol und Wasser. Ausbeute 20,5 g (85 Proc. d. Th.).

$C_{20}H_{26}O_4S_2$ (394,35)	Ber.	C 60,88	H 6,64	S	16,25
	Gef.	„ 60,89	„ 6,79	„	16,20.

$$[\alpha]_D^{20} = +2,52^\circ \cdot 10/2 \cdot 0,45285 = +27,8^\circ \ (\text{Pyridin}).$$

III. Abbau[2]) der l-Fucose zu l-Lyxomethylose (W. Mayer).

Zu einer eisgekühlten Lösung von 0,330 g l-Fuconsäure-amid[3]) (Schmelzpunkt 182°) in 10 ccm Wasser wurde innerhalb 10 Minuten eine Mischung von 2,9 ccm Hypochloritlösung, enthaltend 0,160 g NaOCl und 1,2 ccm Natronlauge, enthaltend 0,0737 g NaOH gegeben. Nach 20 Minuten war das Hypochlorit verbraucht. Nun wurde mit 2 n-HCl kongosauer gemacht und auf dem Wasserbad erwärmt, wobei schwache CO_2-Entwicklung zu beobachten war. Die Lösung wurde sodann $^1/_2$ Stunde lang mit Calciumcarbonat weiter erwärmt, darauf i. V. bis fast zur Trockne eingedampft. Aus dem Rückstand wurde die Methyltetrose mit absolutem Alkohol herausgelöst. Die Ausbeute, durch Titration mit Hypojodit bestimmt, betrug in mehreren Ansätzen durchschnittlich 38 Proc. d. Th.

1,3 g sirupöse l-Lyxomethylose wurden mit 2,5 g Benzyl-phenyl-hydrazin in 30 ccm Alkohol 20 Minuten lang unter Rückflußkühluug erhitzt. Am folgenden Tage wurde der Alkohol abgedampft, und der krystalline Rückstand mit Petroläther und Äther ausgezogen, dann aus 30-proc. wäßrigem Alkohol umkrystallisiert. Zur Analyse wurde die Substanz aus Wasser unter Zusatz von wenig Tierkohle umkrystallisiert. Das Benzyl-phenyl-hydrazon

[1]) Die Ergebnisse der Abschnitte II—V sind in der Dissertation von W. Mayer, Heidelberg 1940, festgelegt.

[2]) Nach R. A. Weermann, Rec. **37**, 16 (1917).

[3]) E. P. Clark, J. biol. Ch. **54**, 65 (1922).

der l-Lyxomethylose schmilzt bei 100,5—101°. Es bildet farblose Nadeln und löst sich leicht in Methyl- und Äthylalkohol, Aceton und Pyridin, schwer in Wasser und Äther, sehr schwer in Petroläther.

$C_{18}H_{22}O_3N_2$ (314,2) Ber. C 68,75 H 7,06 Gef. C 68,70 H 7,12.

$[\alpha]_D^{20} = -1{,}05° \cdot 10/1 \cdot 0{,}2885 = -36{,}4°$ (Pyridin).

IV. Osazon der Digitalose (W. Mayer).

Für diesen, wie für die unter VII angeführten Versuche stellten wir Digitalose aus Digitalinum verum dar, das wir nach den Angaben von H. Kiliani[1]) aus Digitalinum germanicum gewonnen und gereinigt[2]) hatten. Aus dem durch Spaltung des Digitalins[3]) gewonnenen Zuckergemisch wurde der Traubenzucker durch Gärung mit frischer Brauereihefe weitgehend entfernt, die Digitalose durch Umlösen aus Alkohol gereinigt. Die so erhaltene Digitalose war, dem Methoxylgehalt von 14 Proc. (ber. 17,4 Proc.) zufolge, 80-proc.

380 mg dieser Digitalose wurden mit 6 ccm Wasser, 1,8 g Phenylhydrazin und 1,5 ccm Eisessig auf dem Wasserbad erhitzt. Nach 40 Minuten hatte sich aus der orangefarbigen Lösung eine reichliche Menge eines braunen Öls abgeschieden. Nach weiteren 50 Minuten wurde die Reaktion abgebrochen. Beim Abkühlen erstarrte das Öl zu einer krystallinen Masse, die abgesaugt und getrocknet wurde. Das rohe Osazon, 700 mg, wurde kurz mit 10 ccm Aceton behandelt, wobei der größte Teil mit tief rotbrauner Farbe in Lösung ging. Der Rückstand, etwa 40 mg, schmolz nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol zwischen 195—202° und dürfte vorwiegend aus Glucosazon bestanden haben. Die Acetonlösung wurde i. V. eingedampft, der Rückstand mit 5 ccm Benzol verrieben. Dabei nahm das Benzol die dunkelgefärbten Verunreinigungen weg und hinterließ ein gelbes Krystallisat, das mehrmals aus 50-proc. wäßrigem Aceton, oder aus Benzol umkrystallisiert wurde. Ausbeute 230 mg (38 Proc. d. Th.). Das Digitalose-phenyl-osazon bildet lange gelbe Nadeln, die bei 179—180° schmelzen. Es ist leicht löslich in Aceton, Alkohol, Dioxan und Pyridin; etwas schwerer, aber noch beträchtlich löst es sich in Äther, wiederum schwerer in kaltem Benzol und schwer in kaltem Wasser.

$C_{19}H_{24}O_3N_4$ (356,25) Ber. C 64,02 H 6,80 N 15,72 OCH_3 8,70
Gef. „ 63,97 „ 6,91 „ 15,56 „ 8,59.

$[\alpha]_D^{20} = +0{,}01° \cdot 5/1 \cdot 0{,}1060 = +0{,}5°$ (Pyridin–Alkohol 2 : 3 Vol., 10 Minuten nach Auflösung)

$= +0{,}382° \cdot 5/1 \cdot 0{,}1060 = +18°$ (Pyridin–Alkohol 2 : 3 Vol., Ende nach 24 Stunden)

---

[1]) B. **34**, 3561 (1901); **49**, 701 (1916).

[2]) H. Kiliani, Ar. **252**, 28 (1914); A. Windaus, A. Bohne u. A. Schwieger, B. **57**, 1388 (1924).

[3]) H. Kiliani, B. **63**, 2887 (1930).

$[\alpha]^{20}_{546} = +0{,}34^\circ \cdot 5/1 \cdot 0{,}1060 = +16^\circ$ (Pyridin–Alkohol 2 : 3 Vol., Anfang)

$[\alpha]^{20}_{656{,}3} = +0{,}106^\circ \cdot 5/1 \cdot 0{,}1060 = +5^\circ$ (Pyridin–Alkohol 2 : 3 Vol., Ende)

V. Digitalonsäure-lacton, Drehungsänderung in Wasser (W. Mayer).

1,5 g der 80-proc. Digitalose wurden nach den Angaben Kilianis[1]) mit Brom oxydiert und ergaben 228 mg (15 Proc. d. Th.) Digitalonsäure-lacton vom Schmelzp. 137—138°[2]) (aus Essigester). 0,1335 g Lacton wurden zu 5 ccm in Wasser gelöst und bei 20° in 1 dcm-Rohr polarimetriert:

Zeit nach dem Auflösen	Drehung in °	$[\alpha]^{20}_D$	Zeit nach dem Auflösen	Drehung in °	$[\alpha]^{20}_D$
8 Minuten	– 2,47	– 92,5	6 Tage	– 2,14	– 80,2
15 „	– 2,41	– 90,3	7 „	– 2,12	– 79,4
30 „	– 2,41	– 90,3	8 „	– 2,09	– 78,3
1 Stunde	– 2,41	– 90,3	9 „	– 2,07	– 77,5
3 Stunden	– 2,40	– 90,0	10 „	– 2,05	– 76,8
7 „	– 2,37	– 88,8	11 „	– 2,03	– 76,1
1 Tag	– 2,34	– 87,6	12 „	– 2,01	– 75,5
2 Tage	– 2,30	– 86,1	15 „	– 2,01	– 75,5
3 „	– 2,25	– 84,3	16 „	– 2,00	– 74,9
4 „	– 2,19	– 82,4	17 „	– 2,00	– 74,9
5 „	– 2,16	– 81,1	24 „	– 2,00	– 74,9

$[\alpha]^{20}_D = -92{,}5^\circ$ (Anfangsdrehung); $[\alpha]^{20}_D = -74{,}9^\circ$ (Ende nach 16 Tagen).

VI. Methylierung der Fucose (A. Distelmaier).

α- und β-Methyl-l-fucosid. 20 g l-Fucose wurden 6 Stunden lang mit 1-proc. methylalkoholischer Salzsäure unter Feuchtigkeitsausschluß gekocht. Nach Erkalten wurde die Lösung mit 8 g Silbercarbonat vom Chlorwasserstoff befreit und bei 30—40° eingedampft. Der Rückstand, 20,5 g, größtenteils krystallisiert, wurde in 580 ccm siedendem Essigester gelöst und mit Tierkohle entfärbt. Aus der erkalteten Lösung schieden sich 9,5 g Krystalle ab, die schon stark an schwerer löslichem α-Methyl-fucosid angereichert waren. Nach 2—5-maligem Umkrystallisieren aus Essigester wurden 6,1 bis 3,9 g reines α-Methyl-fucosid, dünne, dreieckige Tafeln, deren eine Seite gebrochen und gezackt erscheint, vom Schmelzp. 156,5—158° und der spezifischen Drehung – 194,1° [Wasser, c = 4[3])] gewonnen.

---

[1]) B. **63**, 2866 (1930).

[2]) Den Schmelzpunkt fanden wir übereinstimmend mit den Angaben von Lamb u. Smith (a. a. O., vgl. Fußnote 3, S. 30), die Anfangsdrehung etwas stärker negativ.

[3]) Schmelzpunkt und Drehung änderten sich bei weiterem Umkrystallisieren nicht mehr. J. Minsaas, Rec. **51**, 475 (1932) erhielt nach 16-maligem Umkrystallisieren den Schmelzp. 157,5—158,5° und $[\alpha]^{20}_D = -197{,}45^\circ$; Mac Phillamy u. Elderfield, (vgl. Fußnote 2, S. 27), geben für α-Methyl-α-fucosid Schmelzp. 155—156° und $[\alpha]^{25}_D = +190^\circ$ an.

Zur Darstellung des β-Methyl-fucosids trennten wir die beiden Isomeren über die Molekularverbindung der β-Form mit Kalium-acetat nach dem Verfahren von Hudson[1]).

4,1 g eines Fucosid-Gemischs wurden in 41 ccm absolutem Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 2,26 g Kalium-acetat in 41 ccm des gleichen Lösungsmittels versetzt. Die Lösung wurde i. V. auf die Hälfte eingeengt und schied bei 12-stündigem Stehen im Eisschrank 3,1 g der Molekularverbindung aus. Aus absolutem Alkohol umkrystallisiert, wurden 2,71 g dieser Verbindung vom Schmelzp. 208—210° erhalten. Diese wurden in 18 ccm Wasser gelöst und mit 1,46 g Weinsäure, ebenfalls in 18 ccm Wasser, versetzt. Durch Zufügen von 36 ccm Äthanol und mehrstündiges Stehen bei − 10° wurde die Fällung von saurem weinsaurem Kalium weitgehend vervollständigt. Nach Abtrennen des Weinsteins hinterließ die Lösung beim Eindampfen unter vermindertem Druck einen farblosen Sirup, der über Nacht vollständig krystallisierte. Beim Umkrystallisieren aus Essigester wurde noch ein kleiner Rest Weinstein abgetrennt. Es wurden 1,5 g β-Methyl-fucosid, dünne Prismen vom Schmelzp. 120—122° und der spezifischen Drehung + 15,1° [Wasser, c = 2[2])] erhalten[3]).

Methylierung des α-Methyl-l-fucosids mit Dimethylsulfat. 5,8 g α-Methylfucosid wurden in wenig warmem Wasser gelöst und bei 70° unter mechanischem Rühren in der üblichen Weise mit insgesamt 320 ccm 10 n-Natronlauge und 184 ccm Dimethylsulfat methyliert. Da die methylierte Verbindung mit Wasserdampf flüchtig ist, wurde die Reaktion unter Rückflußkühlung vorgenommen. Nach beendeter Methylierung wurde so viel Wasser zugesetzt, daß das ausgeschiedene Natriumsulfat in Lösung ging und 15 Minuten lang zum Sieden erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde 24 Stunden lang kontinuierlich mit Chloroform extrahiert. Der erhaltene Extrakt, mit Natriumsulfat getrocknet, wurde bei 20° eingedampft. Der großenteils krystallisierte Rückstand (3,2 g) destillierte bei 1 mm Druck und 84—88° als farbloser Sirup, der rasch fast vollständig durchkrystallisierte. Auf Ton wurden die Krystalle von Sirupresten befreit, sodann 3-mal aus Petroläther (40—60°) umkrystallisiert. Die Ausbeute betrug 1,5 g.

2,3,4-Trimethyl-α-methyl-l-fucosid (XIV) krystallisiert in farblosen, derben Rhomben, die bei 97—98° schmelzen. Es löst sich leicht in Wasser, den Alkoholen, Äther und Chloroform, schwer in Cyclohexan und Petroläther; reichlich löst es sich in warmem Cyclohexan, schwerer in warmem Petroläther.

---

[1]) A. J. Watters, R. C. Hockett u. C. S. Hudson, Am. Soc. 56, 2199 (1934).

[2]) J. Minsaas (vgl. Fußnote 1) gibt Schmelzp. 117—119° und $[\alpha]_D^{20}$ = + 16,4° an.

[3]) Anmerkung bei der Korrektur. Infolge unseres Fronteinsatzes ist es uns entgangen, daß R. C. Hockett, F. P. Phelps u. C. S. Hudson [Am. Soc. **61**, 1658 (1939)] die Darstellung und Trennung der beiden Methylfucoside in ganz ähnlicher Weise durchgeführt und ausführlich beschrieben haben.

$C_{10}H_{20}O_5$ (220,16)	Ber.	C 54,52	H 8,95	$(OCH_3)_4$	56,36
	Gef.	„ 54,89, 54,60	„ 9,20, 9,22	„	56,01, 56,03.

$$[\alpha]_D^{20} = -4{,}19^0 \cdot 2/1 \cdot 0{,}04002 = -209 \pm 1^0 \text{ (Wasser)}.$$

3,5 g β-Methyl-fucosid wurden auf dieselbe Weise methyliert. Das Rohprodukt destillierte bei 1 mm und 82—84°. Es wurde 5-mal aus Petroläther (40—60°) umkrystallisiert. Ausbeute 1,2 g.

2,3,4-Trimethyl-β-methyl-l-fucosid (XV) krystallisiert in farblosen, langgestreckten Prismen, die bei 101,5—102,5° schmelzen. Die Löslichkeit entspricht weitgehend derjenigen der α-Verbindung, doch löst sich die β-Form etwas schwerer in Petroläther.

$C_{10}H_{20}O_5$ (220,16)	Ber.	C 54,52	H 8,95	$(OCH_3)_4$	56,36
	Gef.	„ 54,33	„ 9,10	„	56,40.

$$[\alpha]_D^{20} = -0{,}385^0 \cdot 2/1 \cdot 0{,}03623 = -21{,}1 \pm 1^0 \text{ (Wasser)}.$$

Methylierung der Methyl-fucoside in flüssigem Ammoniak. Besonders bei der Methylierung kleiner Mengen Substanz hat sich die Methode von Muskat[1]) den anderen Methoden als überlegen erwiesen.

Zu 1 g Methyl-fucosid (krystallisiertes Gemisch aus α- und β-Form) kondensierten wir im Stickstoffstrom etwa 50 ccm Ammoniak, welches zuvor 1 Stunde lang über metallischem Natrium getrocknet worden war. Das Fucosid löste sich leicht. Nun fügten wir bei etwa — 33° unter fortwährendem Stickstoffstrom im Verlaufe von 2—4 Stunden 750 mg (ber. 665) Kalium in kleinen Anteilen hinzu. Die in Ammoniak schwer lösliche Kaliumverbindung des Fucosids fiel als weißer Niederschlag aus. Nach Verbrauch des Kaliums (Verschwinden der blauen Farbe) gaben wir bei — 60° langsam 5,0 g (ber. 3,6) Jodmethan hinzu. Die Reaktion war rasch beendet und die Lösung völlig klar geworden. Nun wurde die Kühlung entfernt. Das Ammoniak verdampfte im Stickstoffstrom je nach Menge in einigen Stunden oder über Nacht. Die letzten Reste davon entfernten wir durch mehrstündiges Evakuieren bei 30°, schließlich unter 2-maligem Zusatz von Äther. Sodann fügten wir nochmals 3 g Jodmethan und etwas Äther zu, kochten 2 Stunden unter Rückflußkühlung und dampften zur Trockne ein. Den Rückstand extrahierten wir trocken mit 30 ccm Chloroform, lösten ihn sodann in wenig Wasser und schüttelten die Lösung mehrmals mit Chloroform aus. Die vereinigten Chloroformauszüge verdampften wir nach dem Trocknen bei 25° und destillierten den Rückstand i. Hochv. Bei 78—82° und 0,2 mm Druck erhielten wir ein farbloses Öl, das über Nacht fast vollständig durchkrystallisierte. Das Rohprodukt trockneten wir auf Ton und krystallisierten es aus Petroläther um. Das so erhaltene 2,3,4-Trimethyl-methyl-fucosid-Gemisch, 0,7 g, schmolz bei 70—73°.

2,3,4-Trimethyl-α-l-fucose.

0,4908 g 2,3,4-Trimethyl-α-methyl-l-fucosid wurden im Meßkölbchen zu 10 ccm in n-Schwefelsäure gelöst und bei 85° gehalten. Der Verlauf der Spaltung wurde bei 20° im 1 dcm-Rohr polarimetrisch verfolgt.

[1]) Vgl. Fußnote 1, S. 31.

Zeit in Stunden	α^0 abgelesen	$[\alpha]_D^{20}$ auf Einwaage berechnet	$[\alpha]_D^{20}$ auf Trimethylfucose berechnet
2	− 6,54	− 133,7	0,4908 g Einwaage
3	− 6,08	− 123,8	entsprechen
4	− 6,00	− 122,5	0,4908·206/220 =
4,5	− 5,92	− 120,6	0,459 g Endprodukt.
5	− 5,92	− 120,6	− 129,0

Die Hydrolyse der glykosidischen Gruppe ist unter den gewählten Bedingungen nach $4^1/_2$ Stunden beendet. Die Gleichgewichtsdrehung der 2,3,4-Trimethyl-l-fucose beträgt − 129°.

Zur Gewinnung der 2,3,4-Trimethyl-fucose wurden 2,1335 g Trimethyl-methyl-fucosid [Gemisch, Schmelzp. 70—73°, $[\alpha]_D$ = − 128°[1])] mit 50 ccm n-Schwefelsäure 6 Stunden lang auf 85° erhitzt. Nach dem Erkalten betrug die Drehung − 5,13°·50/1·2,1355 = − 120,2°, umgerechnet auf Endprod.: − 128,4°. Die Lösung wurde nun mit NaOH genau neutralisiert (Methylorange) und erschöpfend mit Chloroform im Extraktionsapparat ausgezogen. Die getrocknete Chloroformlösung hinterließ beim Einengen i. V. 1,9 g Sirup, der bei 0,02 mm Druck und 93—97° destillierte. Das farblose Destillat krystallisierte über Nacht weitgehend. Die Krystalle wurden einen Tag lang auf Ton gelegt und dann — es waren noch 1,7 g — in wenig absolutem Äther gelöst. Die ätherische Lösung wurde tropfenweise mit Petroläther versetzt, bis die Krystallisation einsetzte, dann zu Ende gefällt.

2,3,4-Trimethyl-α-l-fucose (XVI) krystallisiert mit 1 Mol Krystallwasser in farblosen, derben sechseckigen Krystallen, die in lufttrocknem Zustand bei 65° schmelzen. Sie löst sich leicht in Wasser, Alkohol, Äther und Chloroform, schwer — jedoch in der Wärme beträchtlich — in Cyclohexan und Petroläther (40—60° siedend).

$C_9H_{18}O_5 \cdot H_2O$ (224,15)

Ber.	C 48,18	H 8,99	$(OCH_3)_3$ 41,52	H_2O 8,03
Gef.	„ 47,97, 48,22	„ 8,04, 9,09	„ 41,75, 42,19	„ 8,12.

$[\alpha]_D^{20}$ = − 1,78°·5/1·0,0526 = − 169 ± 2° (Wasser, 2 Min. nach Auflösung).

$[\alpha]_D^{20}$ = − 1,24°·5/1·0,0526 = − 118 ± 2° (Ende nach 24 Stunden).

Auf wasserfreie Trimethyl-α-l-fucose umgerechnet ergibt sich eine Einwaage von 0,0526·206/224 = 0,0483 g und daraus

$[\alpha]_D$ = − 184,3 ± 2° (Anfang) und − 128,3 ± 2° (Ende).

[1]) Gleiche Versuche mit dem gleichen Ergebnis wurden auch mit den einen Trimethyl-α- und β-methyl-fucosiden durchgeführt.

Wird das Hydrat im Vakuum-Exsiccator über konz. Schwefelsäure und Ätzkali bei gewöhnlicher Temperatur aufbewahrt, so zerfließt es zum Sirup, der nach einigen Tagen wieder krystallin (in Nadeln) erstarrt. Auch die wasserfreie Substanz mutarotiert von höheren zu kleineren (negativen) Werten und ist daher als 2,3,4-Trimethyl-α-l-fucose zu bezeichnen. Sie schmilzt bei 36 bis 37°.

$C_9H_{18}O_5$ (206,15)	Ber.	C 52,4	H 8,8	$(OCH_3)_3$	45,1
	Gef.	„ 52,22	„ 8,64	„	45,41.

$[\alpha]_D^{20} = -1{,}99° \cdot 2/1 \cdot 0{,}03060 = -130 \pm 1{,}3°$ (Wasser, Enddrehung).

VII. Methylierung der Digitalose (A. Distelmaier).

Digitalose. 4,3 g Digitalinum verum (Schmelzp. 228°) wurden nach den Angaben Kilianis[1]) gespalten. Das Aglykon wurde abgetrennt und die Zuckerlösung mit Silbercarbonat vom Chlorwasserstoff und mit Schwefelwasserstoff von den Silberionen befreit, darauf wiederholt mit Wasser i. V. eingedampft. Der erhaltene Sirup sollte hälftig aus Glucose (Mol.-Gew. 180, $[\alpha] = +52{,}3°$) und Digitalose [Mol.-Gew. 178, $[\alpha] = +106°$[2])] bestehen. Er wurde zu 25 ccm in Wasser aufgenommen und ergab eine Drehung von +5,67° (1 dcm-Rohr). Daraus errechnet sich ein Zuckergehalt von 1,77 g, wovon die Hälfte auf Digitalose entfällt. Zur Entfernung der Glucose wurde die Lösung mit frischer Bierhefe bei 34° vergoren, wobei 208 ccm (ber. 218) CO_2 entwickelt wurden. Nach Abtrennung der Hefe wurde die Lösung i. V. zur Trockne gebracht. Aus dem Rückstand wurde die Digitalose mit absolutem Alkohol aufgenommen und in Wasser übergeführt. Zu 50 ccm aufgefüllt, ergab diese Lösung eine Drehung von $\alpha = +1{,}67°$, woraus sich ein Gehalt von 0,790 g Digitalose errechnet.

Methyl-digitalosid. 390 mg sirupöse Digitalose wurden mit 8 ccm methylalkoholischer Salzsäure 6 Stunden lang unter Feuchtigkeitsausschluß und Rückflußkühlung gekocht. Nach dieser Zeit war die Reaktion mit Fehlingscher Lösung negativ. Die Lösung wurde mit Silbercarbonat (0,45 g) vom Chlorwasserstoff befreit und eingedampft. Der Rückstand wurde mit Essigester ausgekocht, und die Essigesterlösung wiederum eingedampft. Bei 0,02 mm und 89—94° destillierte das Gemisch von α- und β-Methyl-digitalosid und ergab 316 mg farblosen Sirup, der Ansätze zur Krystallisation zeigte, aber gleich weiter verarbeitet wurde.

Methylierung des Methyl-digitalosids. 316 mg Methyl-digitalosid wurden in flüssigem Ammoniak mit 150 mg Kalium (ber. 122 mg) und 900 mg Jodmethan methyliert, wie es unter VI beschrieben worden ist. Das rohe Methylierungsprodukt (272 mg) krystallisierte schon weitgehend. Es wurde bei 0,2 mm und 76—80° destilliert und zunächst als farbloses Öl (191 mg) erhalten. Auf Animpfen mit einer Spur 2,3,4-Trimethyl-β-methyl-l-fucosid setzte sofort die Krystallisation der für die β-Form charakteristischen feinen, langgestreckten Prismen ein, offenbar unter Bildung eines Mischkrystallisats mit der spiegelbildlichen

[1]) Vgl. Fußnote 3, S. 34. [2]) Vgl. Fußnote 3, S. 30.

Form. Über Nacht jedoch schieden sich auch die für die α-Form charakteristischen derben Rhomben aus, so daß wir von einem Versuch der Trennung der beiden Isomeren absehen mußten. Auf Ton wurde der noch anhaftende Sirup entfernt und das so gereinigte Produkt (100 mg) aus Petroläther (40—60°) umkrystallisiert. Erhalten wurden 82 mg, die — ähnlich, wie das Gemisch aus 2,3,4-Trimethyl-α- und β-methyl-l-fucosid — bei 72° schmolzen.

$C_{10}H_{20}O_5$ (220,16) Ber. $(OCH_3)_4$ 56,36 Gef. $(OCH_3)_4$ 56,64.

Hydrolyse der durchmethylierten Digitalose; 2,3,4-Trimethyl-α-d-fucose. 0,07961 g der vorigen Verbindung erwärmten wir mit 5 ccm n-Schwefelsäure 6 Stunden lang auf 85°.

Nach dem Erkalten betrug die abgelesene Drehung + 1,92°. Die Einwaage, auf Trimethylzucker umgerechnet, betrug $0{,}07961 \cdot 206/220 = 0{,}0745$ g.

$$[\alpha]_D^{20} = +1{,}92° \cdot 5/1 \cdot 0{,}0745 = +128{,}9 \pm 1{,}3°.$$

Darauf neutralisierten wir die Lösung mit KOH und Methylrot[1]), engten sie i. V. zur Trockne ein und nahmen den Zucker in absolutem Äther auf. Die ätherische Lösung hinterließ beim Eindampfen 72 mg Sirup, der durch den Indicator rot gefärbt war und nicht krystallisierte. Unser Versuch, den Indicator durch Kochen der wäßrigen Lösung des Sirups mit $CaCO_3$, Eindampfen und Lösen des Zuckers mit Äther zu entfernen, führten nur unvollständig zur gewünschten Reinigung des Präparats. Deshalb entschlossen wir uns trotz der kleinen Substanzmenge, die nun nur noch 58 mg betrug, zur Hochvakuum-Destillation. Um die dabei durch den „unnötigen Raum" der Destillationsgefäße immer entstehenden Substanzverluste auf ein geringstes Maß einzuschränken, verwendeten wir ein Destillationskölbchen („Niekölbchen") der oben abgebildeten Form. Wir brachten die ätherische Lösung unseres Zuckers anteilweise in das Kölbchen und ließen den Äther bei 40—50° wegdunsten. Nachdem durch Erwärmen i. V. die letzten Reste des Lösungsmittels entfernt waren, schmolzen wir den Hals des Destillierkölbchens ab (gestrichelte Linie in der Zeichnung), gaben durch das Kondensationsrohr einen Siedestein zur Substanz und destillierten bei 0,001 mm Druck so, daß das Kölbchen bis zum Ansatz des Kondensationsrohres ins Wärmebad tauchte. Anteile des Destillats, die sich an der Abschmelzstelle (Knie) des Gefäßes ansetzten, konnten leicht durch vorsichtiges Erwärmen dieser Stelle mit

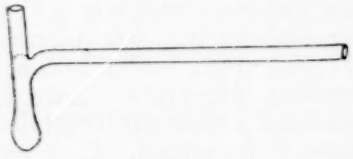


Fig. 2.

[1]) Methylorange wäre vorteilhafter gewesen!

einem heißen Draht übergetrieben werden. Auf diese Weise destillierte die Substanz bei einer Badtemperatur von 100—110° rasch als vollständig farbloser Sirup in das Kondensationsrohr (54 mg). Erst nach Animpfen mit einer Spur 2,3,4-Trimethyl-α-l-fucose begann der Sirup zu krystallisieren. Nach 14 Tagen spülten wir das Krystallisat mit Petroläther aus dem (abgeschnittenen) Kondensationsrohr, ersetzten den Petroläther durch ein Gemisch von Äther und Petroläther (1:10) und saugten die Substanz ab. Das Präparat (52 mg) krystallisierten wir 2-mal aus Äther unter Zusatz von Petroläther um, wie es bei Trimethyl-l-fucose beschrieben wurde, und erhielten die gleichen derben, sechseckigen Krystalle wie bei der Verbindung der l-Fucosereihe. Die Ausbeute betrug 38 mg. 2,3,4-Trimethyl-α-d-fucose (XVII) stimmt in Schmelzp. (65°), Löslichkeit, Hydratbildung und den Drehungswerten (mit entgegengesetztem Vorzeichen) mit der spiegelbildlichen Form überein.

$C_9H_{18}O_5 \cdot H_2O$ (224,15) Ber. C 48,18 H 8,99 $(OCH_3)_3$ 41,52 H_2O 8,03
Gef. „ 48,40 „ 9,07 „ 41,83.

$[\alpha]_D^{20} = +1{,}58° \cdot 2/1 \cdot 0{,}01874 = +168{,}6 \pm 2°$ (Wasser, 2 Min. nach Auflösung).

$[\alpha]_D^{20} = +1{,}11° \cdot 2/1 \cdot 0{,}01874 = +118{,}2 \pm 2°$ (Ende nach 24 Stunden).

Auf wasserfreie Trimethyl-α-d-fucose umgerechnet, ergibt sich eine Einwaage von $0{,}01874 \cdot 206/224 = 0{,}01723$ g und daraus eine Anfangsdrehung von $+183{,}4 \pm 2°$ und eine Enddrehung von $+128{,}8 \pm 2°$.

Zur Kenntnis der Reihe der normalen aliphatischen β-Oxysäuren und der α-Ketosäuren;

von *F. Adickes* und *G. Andresen*.

[Aus dem Institut für physiologische und Wehrchemie der Militärärztlichen Akademie, Berlin.]

(Eingelaufen am 1. Juli 1943.)

Gelegentlich der Darstellung einiger aliphatischer β-Oxysäuren und α-Ketosäuren für Arbeiten des Instituts wurde es wünschenswert, teils zum Vergleich der Vorschriften, teils zur Behebung von Unstimmigkeiten oder Lücken in den Literaturangaben weitere Säuren dieser Reihen zu synthetisieren.

Von den dargestellten 8 *β-Oxysäuren* waren die *β-Oxyönanthsäure*, *β-Oxycapryl-*, *Oxyundecan-* und *β-Oxylaurinsäure* noch nicht beschrieben, bekannt dagegen die *β-Oxyvaleriansäure*, *-capron-*, *-pelargon-* und *-caprinsäure*, von denen die beiden ersten jedoch bislang nur als Sirupe vorgelegen haben.

Nachdem einige Versuche, die Säuren aus den β-Aminosäuren[1]) durch Diazotieren herzustellen, mißlungen waren, versuchten wir die Darstellung durch Ozonisation der Allyl-alkyl-carbinole[2]) (aus Aldehyd und Allylbromid nach Reformatzky). Wenn auch die Gewinnung der β-Oxypelargonsäure so durchgeführt wurde, war doch die Ausbeute von 4—7 Proc., bezogen auf den Aldehyd, sehr niedrig. Für die anderen Säuren wurde deshalb die Darstellung über die Ester, die aus den um 2 C-Atome ärmeren Aldehyden und Bromessigester nach Reformatzky zugänglich sind[3]), benützt. Auch so waren die Reinausbeuten nicht höher als 10—12 Proc., was mit den Angaben von Thaler und Geist für das β-oxycapronsaure Natrium und die β-Oxymyristinsäure übereinstimmt, während wir bei der β-Oxycaprinsäure, die hier mit 26,3 Proc. angegebene Ausbeute nicht bestätigen konnten. Wahrscheinlich liegt ein Irrtum der Autoren vor, denn es stimmen auch die Zahlen der Prozent- und Grammangaben garnicht überein[4]).

Zur Herstellung der *α-Ketosäuren* der aliphatischen Reihe wurden bisher fast ausschließlich 2 Methoden verwendet: die Synthese aus den nächst niedrigeren Säurehalogeniden über die Ketonitrile und der Weg von den Alkylacetessigestern über die α-Oximinosäureester. Der erste Weg scheitert bei den höheren α-Ketonitrilen an der Schwierigkeit der Verseifung[5]), beim zweiten gelingt die Überführung der Oximinoester in die Ketoester nur sehr schlecht.

Es nahm uns Wunder, daß die *Oxalestersynthese*, die bei den aliphatischen Dicarbonsäureestern über die Verseifung und Decarboxylierung der α-Oxaltriäthylester in siedender Salzsäure auch bei den mittleren Gliedern bis C_8 noch zum Ziele führte[6]), bei den Monocarbonsäuren nicht anwendbar sein sollte. In der Tat erhielten wir, wenn nach der üblichen Vorschrift verfahren wurde, nur ver-

---

[1]) K. Lang u. F. Adickes, H. **269**, 237 (1941).

[2]) P. A. Levene u. H. L. Haller, J. biol. Ch. **76**, 421 (1928).

[3]) V. J. Harding u. Ch. Weizmann, Soc. **97**, 302 (1910). — B. T. Brooks u. I. Humphrey, Am. Soc. **40**, 838 (1918). — H. Thaler u. G. Geist, Bio. Z. **302**, 374 (1939) (im Chem. Zbl. 1939 und 1940 noch nicht referiert!).

[4]) a. a. O. angegeben: Aus 30 g Octylaldehyd erhalten 19,3 g Oxysäure = 26,3 Proc. 26,3 Proc. wären aber 11,5 g Säure. 19,3 g Säure sind 44 Proc. Ausbeute.

[5]) W. Tschelinzew u. W. Schmidt, B. **62**, 2213 (1929).

[6]) F. Adickes, B. **58**, 211 (1925).

schwindende Ausbeuten. Aber schon, wenn wir die Ansätze der Esterkondensation (mit Natriumäthylat in Äther) statt 2 Tage 4 Wochen im Kühlraum stehen ließen, stieg die Ausbeute an Rohsäure (bei C_6 und C_7) auf etwa 20 Proc. Diese lange Reaktionszeit konnte durch Erhitzen am Rückflußkühler ohne Schaden für die Ausbeute abgekürzt werden. Es ergab sich für die *α-Keto-valeriansäure*, *α-Keto-n-* und *-iso-capronsäure*, *α-Keto-önanthsäure*, *-caprylsäure* und *-caprinsäure* die im Versuchsteil folgende allgemeine Vorschrift. Dort sind auch die zur Ausbeutesteigerung ausgeführten vergeblich gebliebenen Versuche genannt.

Mit steigendem Molekulargewicht wurden die Ausbeuten an α-Ketosäuren nach dieser Oxalestersynthese jedoch schlechter, so daß bei der Herstellung der *α-Ketotridecansäure* aus Laurinsäureester noch weitere methodische Änderungen zur Ausbeutesteigerung versucht werden mußten. Von diesen war schließlich die Anwendung von Kaliumäthylat in Pyridin als katalytisch wirkendem Reaktionsmedium nach Chr. Grundmann[1]) mit einer Säureausbeute von etwa 15 Proc. leidlich erfolgreich. So wurden auch die *α-Keto-undecansäure*, *α-Keto-laurinsäure* und die *α-Keto-pentadecansäure* dargestellt. Die vier letztgenannten Säuren waren im Schrifttum nicht bekannt. Von den sechs erstgenannten war die *α-Ketoönanthsäure* nicht beschrieben; bei den anderen fehlten Schmelzpunktsangaben oder sie waren falsch und die Darstellung der reinen Säuren jedenfalls garnicht gelungen.

Die durch die Oxalestersynthese als Zwischenstufe erhaltenen 10 α-Oxalfettsäure-diäthylester wurden natürlich alle erstmals hergestellt, jedoch nur zum Teil in reinem Zustand. Bei den meisten begnügten wir uns mit der Charakterisierung durch die 2,4-Dinitrophenylhydrazone.

Interessanterweise zeigten sich bei der nun möglichen *Zusammenstellung der Schmelzpunkte* der, wenn auch immer noch lückenhaften Reihen der *β*-Oxy-n-carbonsäuren und der α-Keto-n-carbonsäuren ähnliche Schmelzpunktsregelmäßigkeiten, wie sie bei den Fettsäuren selbst seit langem bekannt sind. Die Aufspaltung in jeweils 2 parallele Reihen, nämlich die Säuren mit gerader und die mit ungerader C-Atomzahl, ist allen 3 homologen Reihen gemeinsam. Die weiteren Gesetzmäßigkeiten sind jedoch individuell verschieden.

Dagegen läßt sich aus einer Zusammenstellung der Schmelzpunkte der *α-Oxy-n-carbonsäuren* nicht mit Sicherheit eine derartige Regelmäßigkeit ablesen. Dies kann jedoch auch daher rühren, daß in dieser Reihe die Schmelzpunkte sehr eng beieinander liegen. Sie steigen von C 6 bis C 21 nur von 62 auf 96°, also im Durchschnitt nur etwa um 2° je Säure. So ist es nicht unmöglich,

[1]) B. **70**, 151 (1937); R. Kuhn u. Chr. Grundmann, B. **70**, 1327 (1937).

daß die genaue und methodisch einheitliche Feststellung der Schmelzpunkte der bestgereinigten Säuren doch noch durchgehende Gesetzmäßigkeiten aufzeigen würde. Nach den jetzigen Angaben könnte man vermuten, daß nicht nur zwischen C_7 und C_{12} jeweils die Säure mit ungerader C-Atomzahl fast denselben Schmelzpunkt hat, wie die nächstfolgende mit gerader C-Atomzahl. Die unregelmäßig zwischen 4 und 7° schwankenden Differenzen zwischen den aufeinander folgenden Schmelzpunkten in der „geraden" und in der „ungeraden" Reihe sind jedenfalls unwahrscheinlich. Auch bei den Reihen der *α- und β-Aminosäuren* zeigt sich keine Gesetzmäßigkeit. Zu lückenhaft bekannt, um eine Aussage machen zu können, sind die Schmelzpunkte der *β-Ketosäuren*, der *β-Halogenfettsäuren*, der *α-Fluor-, Chlor-, Jod-Fettsäuren* und der *cis-* und *trans-α,β-ungesättigten Fettsäuren*. Nur die Angaben bei den *α-Bromfettsäuren* C_{12}—C_{17} lassen erkennen, daß jeweils die geradzahlige und nächstfolgende ungeradzahlige Säure fast denselben Schmelzpunkt haben.

Für die Reihe der *β-Oxy-n-carbonsäuren* ergibt sich im Vergleich zu den Fettsäuren folgendes: Auch hier nehmen offenbar in den beiden parallelen Reihen die Schmelzpunktsdifferenzen mit steigendem Molekulargewicht ab. Das gilt aber sowohl für die Fettsäuren wie für die β-Oxyfettsäuren erst von den Säuren mit C_6 an aufwärts. Denn der hohe Schmelzpunkt der β-Oxyvaleriansäure zeigt, daß die 3 ersten Glieder der β-Oxysäuren sich der genannten Gesetzmäßigkeit ebensowenig fügen wie die 5 ersten Fettsäuren, bei denen die Schmelzpunktdifferenzen beim Abstieg in den beiden Reihen unterhalb C_6 erst kleiner statt größer werden und dann auch das umgekehrte Vorzeichen annehmen:

	C_{10}	→ C_8	→ C_6	→ C_4	→ C_2	C_{11}	→ C_9	→ C_7	→ C_5	→ C_3	→ C_1
Schmelzp.:	+31,4°	+16,5°	−1,5°	−8°	+17°	+28°	+12,5°	−10,5°	−35°	−22°	+8°
Δ:		+14,9	+18	+6,5	−25		+15,5	+23	+24,5	+13	−30

Während nun aber bei den Fettsäuren von C_{18}—C_8 die geradzahligen Säuren um 1—4° höher (bei den niedrigen Gliedern bis 39° höher) schmelzen als die nächst höheren ungeradzahligen, schmelzen hier bei den β-Oxysäuren umgekehrt die ungeradzahligen höher als die in der C-Atomzahl folgenden geradzahligen Säuren.

Was nun die speziellen Gesetzmäßigkeiten bei den Schmelzpunkten in der Reihe der *α-Ketosäuren* betrifft, so sieht man, daß der regelmäßige Abfall der Schmelzpunktsdifferenzen in den zwei parallelen Reihen der Säuren mit gerader und mit ungerader C-Atomzahl auch erst von der Capronsäure, also C_6, ab eintritt, genau wie bei den Fettsäuren und den β-Oxysäuren. Bei den α-Ketosäuren liegen nun aber nicht jeweils die Schmelzpunkte einer Reihe soviel höher, daß der Schmelzpunkt einer Säure dieser Reihe über dem der in der Parallelreihe folgenden Säure liegt, sondern die Schmelzpunkte der ungeraden Reihe sind nur so weit überhöht, daß sie sich bis auf einige Grade denen der nächst höheren gradzahligen Säuren nähern.

Schmelzpunkte der β-Oxy-n-carbonsäuren.

	Schmelzpunkt	Δ		Schmelzpunkt	Δ
C_3	Sirup				
			C_4	38°	
C_5	43—44° (Ad.)				− 25
		− 3	C_6	13° (Ad.)	
C_7	40—41° (Ad.)				+ 25
		+ 20	C_8	38—38,5° (Ad.)	
C_9	60°				+ 18
		+ 13	C_{10}	56—56,5° (Ad.) (Thaler u. Geist) 53—54°)	
C_{11}	73—73,5° (Ad.)				+ 14
			C_{12}	70—70,5° (Ad.)	
C_{13}	unbekannt				(+ 10?)
			C_{14}	72—73° (wohl 7—8° zu niedrig; Th. u. G.)	
C_{15}	unbekannt				(+ 7?)
			C_{16}	83—83,5° (M. Robinet)	
C_{17}	unbekannt				(+ 5?)
			C_{18}	98° (Ponzio) 90° (Levene u. Haller)	

Schmelzpunkte der α-Keto-n-carbonsäuren.

	Schmelzpunkt	Δ		Schmelzpunkt	Δ
C_2	Keine Angaben				
			C_3	13,6°	
C_4	31—32°				− 7,5
		− 24	C_5	6—7° (Ad.)	
C_6	7—8° (Ad.)				+ 23,5
		+ 25	C_7	29—30° (Ad.)	
C_8	32—33° (Ad.) (117—118°)[1])				
		+ 14	C_9	43—44° (Ad.) (105—106°)[1])	+ 14
C_{10}	46—47° (Ad.) (60—61°)				
		+ 10	C_{11}	55° (Ad.)	+ 11
C_{12}	(56,5—57° (Ad.)				+ 7
		+ 7	C_{13}	62—62,5 (Ad.)	
C_{14}	63,8°				+ 6
		+ 5	C_{15}	68—68,5° (Ad.)	
C_{16}	69°				
			C_{17}	unbekannt	
C_{18}	unbekannt				

[1]) I. Smedley-Maclean u. M. S. B. Pearce, Bioch. J. **28**, 486 (1934).

Aus der Tabelle geht weiter hervor, daß die Literaturangaben[1]) über die Schmelzpunkte der α-Keto-capryl-, -pelargon- und -caprinsäure unmöglich zutreffen können.

Beschreibung der Versuche.

I. β-Oxy-carbonsäuren.

1. β-Oxy-valeriansäure.

Das durch Verseifung des Esters (aus Butyraldehyd und Bromessigester nach Reformatzky) hergestellte Natriumsalz[2]) wird so wenig wie bei den weiteren Säuren durch Umkrystallisation aus Äthanol, Aceton oder Dioxan analysenrein. Trotzdem scheidet der in Petroläther-Essigester gelöste Sirup, den man durch Zerlegen des Salzes mit verdünnter Schwefelsäure, Ausäthern usw. erhält, bei längerem Stehen im Eisschrank schon fast reine Säure ab, die nach nochmaligem Umkrystallisieren den endgültigen Schmelzp. von 43—44° erreicht[3]).

5,190 mg Subst.: 9,705 mg CO_2, 3,980 mg H_2O. — 0,1979 g Subst.: 16,3 ccm $^n/_{10}$-NaOH.

$C_5H_{10}O_3$	Ber.	C 50,81	H 8,53	Äqu.-Gew.	118,08
	Gef.	„ 51,02	„ 8,10	„	121,4.

Der *Äthylester* hatte den Siedep.$_{10}$ 83—85° und den berechneten Äthoxylgehalt.

$C_7H_{14}O_3$ Ber. OC_2H_5 30,41 Gef. 30,8.

2. β-Oxy-capronsäure.

Die von Thaler und Geist (a. a. O.) angeführte Analyse des von ihnen hergestellten und für ihre Versuche verwendeten Natriumsalzes zeigt, daß sie es so wenig wie wir analysenrein erhalten konnten. Wir haben aber den durch Zerlegung erhaltenen Sirup, in Petroläther–Essigester gelöst, durch Stehenlassen in Aceton–Kohlendioxyd zur Krystallisation bringen können. Die reine Säure krystallisiert schließlich auch ohne Lösungsmittel bei dieser Temperatur. Der Schmelzpunkt ist + 13°.

4,990 mg Subst.: 9,980 mg CO_2, 4,080 mg H_2O. — 0,2887 g Subst.: 21,3 ccm $^n/_{10}$ NaOH.

$C_6H_{12}O_3$	Ber.	C 54,51	H 9,16	Äqu.-Gew.	132,09
	Gef.	„ 54,57	„ 9,15	„	135,5.

Die zur Verseifung benutzten Äthylesterfraktionen hatten Siedep.$_{12}$ 95 bis 98°.

---

[1]) Ida Smedley-Maclean u. Marg. Sarah Beavan Pearce, Bioch. J. 28, 486 (1934).

[2]) Vgl. Anm. 3 auf S. 42.

[3]) Alle Schmelzpunkte unkorrigiert im Kupferblock nach Lindström.

3. β-Oxy-önanthsäure.

Die noch unbekannte Säure wurde wie die vorhergehenden dargestellt. Schmelzpunkt der rohen Säure 37—38°. Nach einmaligem Umkrystallisieren hatten die farblosen Krystalle schon den richtigen Schmelzp. 40—41° erreicht.

4,642 mg Subst.: 9,800 mg CO_2, 3,950 mg H_2O. — 0,1390 g Subst.: 9,5 ccm $^n/_{10}$ NaOH.

$C_7H_{14}O_3$	Ber.	C 57,49	H 9,66	Äqu.-Gew.	146,11
	Gef.	„ 57,61	„ 9,52	„	146,3.

Der *Äthylester* der Säure hat den Siedep.$_5$ 94—96°.

$C_9H_{18}O_3$ (172,25) Ber. C_2H_5O 26,15 Gef. 25,8.

4. β-Oxy-caprylsäure.

Darstellung der noch unbekannten Säure vgl. oben. Die Anwendung von mit Jod oder mit Kupfer aktiviertem Zink machte die Ausbeute bei der Estersynthese nach Reformatzky weder sicherer noch besser. Die Säure wird aus Petroläther in farblosen Krystallen vom Schmelzp. 38—38,5° erhalten.

$C_8H_{16}O_3$	Ber.	C 59,96	H 10,07	Äqu.-Gew.	160,12
	Gef.	„ 60,09	„ 9,98	„	161,20.

Der zur Herstellung des Natriumsalzes verwendete *Äthylester* der Säure hatte den Siedep.$_5$ 101—104°.

$C_{10}H_{20}O_3$ (188,16) Ber. C_2H_5O 23,94 Gef. 24,3.

5. β-Oxy-pelargonsäure.

Die Gewinnung auf dem für die Oxy-valeriansäure von Levene und Haller (a. a. O.) angegebenen Weg ließ sich vereinfachen. Nach der Ozonisation des aus Önanthol und Allylbromid nach Reformatzky erhaltenen Allylhexylcarbinols in Chloroform und der Spaltung des entstandenen Ozonids durch 4-stündiges Kochen mit Wasser wird mit gesättigtem Barytwasser unter Rühren oder Schütteln zur feinen Verteilung des Öles gegen Phenolphtalein schwach alkalisch gemacht. Das neutrale Öl wird mit Äther entfernt und aus der Mutterlauge des Bariumsalzes durch Einengen auf ein Viertel noch eine kleine Bariumsalzmenge gewonnen. Die dann weiter wie üblich gewonnene Säure wurde aus Petroläther umkrystallisiert. Ausbeute auf Aldehyd bezogen 4—7 Proc.

6. β-Oxy-caprinsäure.

Nach Thaler und Geist vgl. oben.

7. β-Oxy-undecansäure.

Der aus Nonylaldehyd und Bromessigester nach Reformatzky in 40-proc. Rohausbeute erhaltene Ester war nach Siedespanne und Äthoxylgehalt sehr unrein und ergab nur wenig umkrystallisiertes Natriumsalz. Die daraus gewonnene noch unbekannte Säure, farblose, prismenförmige Krystalle, hatte, aus Benzin umkrystallisiert, den Schmelzp. 73—73,5° nach Sinterung bei 72°.

$C_{11}H_{22}O_3$	Ber.	C 65,29	H 10,97	Äqu.-Gew.	202,18
	Gef.	65,41	„ 10,86	„	202,1.

8. β-Oxy-laurinsäure.

Auch bei dieser noch unbekannten Säure zeigte der in etwa 40-proc. Ausbeute nach Reformatzky erhaltene rohe Ester ein großes Siedeintervall

von rund 20° und einen um 4 Proc. zu niedrigen Äthoxylgehalt, ergab aber das umkrystallisierte Natriumsalz wenigstens in 55-proc. Ausbeute. Die aus Benzin umkrystallisierte Säure bildet farblose Prismen vom Schmelzp. 70 bis 70,5° nach Sinterung bei 69°.

$C_{12}H_{24}O_3$	Ber.	C 66,61	H 11,19	Äqu.-Gew.	216,19
	Gef.	„ 66,83	„ 10,98	„	215,7 .

II. α-Keto-carbonsäuren.

Allgemeine Vorschrift für die Säuren bis zur α-Keto-caprinsäure.

Aus 23 g Natrium wird durch Pulverisieren und Zugabe der berechneten Menge absoluten Äthanols in ätherischer Suspension (350 ccm) alkoholfreies Natriumäthylat gemacht. Hierzu gibt man 87 g Oxalsäurediäthylester ($^1/_2$ Mol + 20 Proc.), der mit dem gleichen Volumen absoluten Äther verdünnt ist, und dann zu der entstandenen Lösung $^1/_2$ g/Mol des betreffenden Fettsäureesters. Nach 2-mal 8-stündigem Kochen am Rückflußkühler gießt man auf ein Gemisch von Eis und 50-proc. Schwefelsäure (entsprechend 60 g konz. Schwefelsäure) und äthert aus. Die ätherische Lösung des α-Oxalfettsäurediäthylesters wird auf 200 ccm eingeengt und mit Kaliumcarbonatlösung 1:4 in Portionen von 200 ccm so lange ausgeschüttelt, bis der Äther in alkoholischer Lösung mit Ferrichlorid auch nach einer Wartezeit keine Enolreaktion mehr gibt. Die vereinigten Kaliumcarbonat-Auszüge werden mit Äther 1-mal gewaschen, mit 20-proc. Schwefelsäure angesäuert, ausgeäthert, der Äther getrocknet und abdestilliert, die letzten 100 ccm bei 30° i. V.

Die rohen α-Oxalfettsäureester werden auf 1 Teil Ester mit 4 Teilen Wasser und 2 Teilen konz. Salzsäure durch 6-stündiges Kochen am Rückflußkühler unter intensiver mechanischer Rührung verseift und decarboxyliert. Dann wird die der Salzsäure entsprechende Menge Natronlauge zugesetzt und je nachdem, ob das Barium-, das Calcium- oder das Natriumsalz der Säure zur Reinigung geeignet ist, weiter aufgearbeitet.

Obwohl sich die niedrigen Glieder der α-Oxalfettsäureester i. Hochv. destillieren lassen, bringt die Reinigung an dieser Stelle doch keinen Vorteil.

Die zahlreichen anderen Versuche zur Ausbeutesteigerung hatten keinen Erfolg. So ist Kaliumäthylat dem Natriumäthylat bei der Kondensation nicht überlegen. Die Alkalimetalle, Natrium–Kaliumlegierung, Natriumamid, Pyridin- oder Piperidinzusatz, nur ein Äquivalent Natriumäthylat und endlich der Versuch der Kondensation erst mit 1 Äquivalent Natriumäthylat und darauffolgender Zugabe des Reaktionsgemisches zu einem Äquivalent Natriummetall (zur Entfernung des bei der Reaktion abgespaltenen Alkohols) erbrachten schlechtere oder doch nicht bessere Ausbeuten. Auch bei der Verseifung und Decarboxylierung der α-Oxalfettsäureester war die angegebene Ausführungsart den Versuchen mit konz. Salzsäure in der Kälte, 84-proc. Phosphorsäure, fast wasserfreier Ameisensäure und Chlorwasserstoff, 30-proc. oder 2n-Kalilauge in der Kälte und darauffolgender heißer saurer Verseifung überlegen.

1. α-Keto-valeriansäure.

Wir stellten die schon bekannte Säure nach der oben gegebenen allgemeinen Vorschrift her. Und zwar wurde nach der salzsauren Verseifung und Decarboxylierung die schwach alkalisch gemachte Lösung zur Entfernung neutraler Bestandteile ausgeäthert und dann in der Hitze mit Bariumchlorid das Bariumsalz der Säure gefällt, das aus siedendem Wasser umkrystallisiert

wurde. Die Ausbeute an rohem α-Oxalbuttersäureäthylester betrug 80 Proc. d. Th. Die der rohen Säure hieraus 65—73 Proc. d. Th. Die Herstellung des reinen Bariumsalzes geschah mit einem Verlust von etwa 20 Proc. d. Th. Aus dem Bariumsalz der Säure erhielt man dann die reine Säure in einer Ausbeute von 85 Proc. d. Th. Sie schmilzt, bei Raumtemperatur eine farblose Flüssigkeit, bei + 6—7° (Sinterung bei 5°), Siedep.$_6$ 66°.

$C_5H_8O_3$	Ber.	C 51,70	H 6,95	Äqu.-Gew.	116,06	
	Gef.	„ 51,51	„ 6,96	„	115,8	116,9.

Das *Bariumsalz*, aus Wasser umkrystallisiert, erscheint in schimmernden Krystallblättchen. Zur Analyse wurde es i. V. bei 115° getrocknet.

$C_{10}H_{14}O_6Ba$ Ber. Ba 37,4 Gef. 37,13.

2,4-Dinitrophenylhydrazon des α-Ketovaleriansäure-äthylesters: Erhalten wie bei der α-Ketocapronsäure. Aus Äthanol noch gerade makroskopisch zu erkennende gelbe Prismen vom Schmelzp. 116—116,5° (Sinterung 115°).

$C_{13}H_{16}O_6N_4$ (324,16)	Ber.	C 48,12	H 4,97	N 17,29	OC_2H_5	13,89
	Gef.	„ 48,13	„ 4,93	„ 17,31	„	14,1.

2. α-Keto-capronsäure.

Die schon bekannte Säure wurde wie die vorige hergestellt. Ausbeute an rohem α-Oxal-valeriansäurediäthylester 80—85 Proc. d. Th. Das Bariumsalz der Säure hieraus: etwa 85 Proc. Ausbeute. Daraus die Säure durch Zersetzen mit Schwefelsäure, Ausäthern und Vakuumdestillation unter nur geringfügigem Verlust. Ausbeute also etwa 70 Proc. d. Th., bezogen auf den Valeriansäureester. Siedep.$_{20}$ 101—102°. Schmelzp. 7—8°.

$C_6H_{10}O_3$	Ber.	C 55,34	H 7,75	Äqu.-Gew.	130,08
	Gef.	„ 55,18	„ 7,93	„	129,5.

Das *Bariumsalz*, farblose, glänzende Blättchen, schwer löslich in Wasser, aus Alkohol umkrystallisiert:

$C_{12}H_{18}O_6Ba$	Ber.	C 36,41	H 4,58	Ba	34,73
	Gef.	„ 36,58	„ 4,56	„	35,34.

Oxim der α-Keto-capronsäure: Erhalten in wäßrig-alkalischer Lösung bei Raumtemperatur. Leicht löslich in kaltem Eisessig und Chloroform. In Benzin nur heiß löslich. Umkrystallisiert aus Benzin + Chloroform. Farblose, glänzende Krystallnadeln. Schmelzpunkt unter Zersetzung 132—133°, nach Sinterung ab 129° (Lit. 132°). Die Elementaranalyse ergab die richtigen Werte.

Phenylhydrazon der α-Keto-capronsäure: Erhalten in 50-proc. Essigsäure, in der das erst ausfallende Öl in 2 Tagen völlig krystallisiert. Sehr leicht löslich schon in der Kälte in Chloroform, Essigester und Eisessig. Umkrystallisiert aus Chloroform + Benzin oder heißem Benzin, schmelzen die schwach gelben, blättrigen Krystalle bei 84—86° nach Sinterung ab 80°.

$C_{12}H_{16}O_2N_2$ (220,14)	Ber.	C 65,41	H 7,32	N	12,73
	Gef.	„ 65,55	„ 7,63	„	13,01.

2,4-Dinitrophenylhydrazon des α-Keto-capronsäureäthylesters: Erhalten durch 2-stündiges Erhitzen von 2 g der Base in 1,5 g konz. Salzsäure und 50 ccm absolutem Alkohol mit 1,3 g der Ketosäure. Aus Eisessig umkrystallisiert: gelbes Krystallpulver vom Schmelzp. 117—118° (Sinterung ab 114°).

$C_{14}H_{18}O_6N_4$ (338,17)	Ber.	C 49,68	H 5,36	N 16,57	OC_2H_5	13,31
	Gef.	„ 49,73	„ 5,45	„ 16,75	„	12,90.

3. α-Keto-iso-capronsäure.

Die schon im Schrifttum beschriebene Säure wurde in genau derselben Weise wie die normale Säure aus Iso-valeriansäureäthylester hergestellt und über das Bariumsalz gereinigt. Siedep.$_{20}$ 92—94°.

4. α-Keto-önanthsäure.

Die noch unbekannte Säure stellten wir wie die vorigen her. Die Ausbeute an rohem α-Oxal-capronsäure-diäthylester betrug um 80 Proc., die an hieraus hergestelltem Bariumsalz der Ketosäure 86 Proc. Aus diesem erhielten wir die reine Säure in 90-proc. Ausbeute, so daß die Ausbeute an reiner α-Ketosäure bezogen auf Capronsäureester etwa mit 65 Proc. anzusetzen ist. Die Säure schmilzt bei 29—30° und siedet bei 17 mm bei 108—111°.

5,256 mg Subst.: 11,285 mg CO_2, 4,020 mg H_2O. — 0,1292 g Subst.: 9,0 ccm $^n/_{10}$-NaOH.

$C_7H_{12}O_3$	Ber.	C 58,29	H 8,39	Äqu.-Gew.	144,1
	Gef.	„ 58,57	„ 8,56	„	143,5.

Das Bariumsalz der Säure ist in Wasser sehr schwer löslich (Reinigung über Ca-Salz, deshalb vielleicht bequemer) und bildet, aus Alkohol umkrystallisiert, farblose, glänzende Blättchen.

$C_{14}H_{22}O_6Ba$ (423,53)	Ber.	C 39,67	H 5,23	Ba 32,43
	Gef.	„ 39,75	„ 5,36	„ 32,00.

α-Ketoönanthsäure-äthylester: Bei der Veresterung durch Sättigung der alkoholischen Lösung der Säure mit Chlorwasserstoff erhält man nach Äthoxylgehalt, C- und H-Bestimmung offenbar ein Gemisch des Esters mit seinem Halbacetal und seinem Diäthylacetal mit dem Ester gegenüber etwas erniedrigtem C-Gehalt, etwas erhöhtem H-Gehalt und 37,5 Proc. Äthoxyl.

Die Veresterung durch Stehenlassen mit Acetylchlorid als Katalysator oder einigen Tropfen konz. Schwefelsäure ergab immer noch etwa 2 Proc. Äthoxyl zuviel. Der reine Ester konnte aber nach partieller Verseifung der Acetale durch Schütteln mit verdünnter Salzsäure erhalten werden. Farblose Flüssigkeit vom Siedep.$_8$ 87—88°.

$C_9H_{16}O_3$ (172,1)	Ber.	C 62,76	H 9,37	OC_2H_5 26,17
	Gef.	„ 62,84	„ 9,36	„ 25,8.

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Äthylesters wurde, wie bei der α-Ketocapronsäure angegeben, aus der Säure gewonnen. Aus Alkohol Filz langer, dünner, gelber Nadeln. Schmelzp. 105—105,5°.

$C_{15}H_{20}O_6N_4$ (352,2)	Ber.	C 51,11	H 5,72	N 15,91	OC_2H_5 12,79
	Gef.	„ 51,19	„ 5,84	„ 16,00	„ 12,85.

Oxim der α-Keto-önanthsäure: Aus alkalischer Lösung. Umkrystallisiert aus Chloroform + Benzin. Schmelzp. 126—127° nach Sinterung bei 125°.

$C_7H_{13}O_3N$ (159,11)	Ber.	C 52,79	H 8,23	N 8,80
	Gef.	„ 52,89	„ 8,25	„ 8,90.

Phenylhydrazon: Hergestellt in 50-proc. Essigsäure. Umkrystallisiert aus Benzin + Chloroform. Gelbliche Krystalle vom Schmelzp. 102—103°.

5,132 mg Subst.: 12,570 mg CO_2, 3,580 mg H_2O. — 3,141 mg Subst.: 0,321 ccm N (20,5°, 767 mm).

$C_{13}H_{18}O_2N_2$ (234,2)	Ber.	C 66,61	H 7,75	N 11,96
	Gef.	„ 66,84	„ 7,81	„ 11,98.

5. α-Keto-caprylsäure.

Nach der gegebenen allgemeinen Vorschrift wurde die reine Säure in etwa 20-proc. Ausbeute, bezogen auf die theoretische, erhalten, wobei wir sie über das Natriumsalz reinigten, das jedoch selbst auch nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol nicht analysenrein war. Man erhielt es nach der Verseifung und Decarboxylierung des α-Oxalesters aus der mit Natronlauge 1 : 1 stark alkalisch gemachten wäßrigen Lösung als Krystallbrei. Die farblosen Krystalle der destillierten reinen Säure schmelzen bei 32—33°. Siedep. 118—123°/3 mm, 104°/6 mm.

4,892 mg Subst.: 10,835 mg CO_2, 3,900 mg H_2O. — 0,2452 g Subst.: 15,62 ccm $^n/_{10}$ NaOH.

$C_8H_{14}O_3$	Ber.	C 60,72	H 8,92	Äqu.-Gew.	158,1
	Gef.	„ 60,43	„ 8,92	„	157.

Nach Angaben im Schrifttum[1]) soll die Säure schon nach dem Verfahren von Bouveault und Locquin aus dem α-Acetyl-caprylsäureester über den α-Oximinoester hergestellt sein. Der angegebene Schmelzpunkt von 117—118° stimmt aber so wenig wie bei der α-Ketocaprinsäure mit unseren Beobachtungen überein und paßt auch nicht in die Schmelzpunktsreihen der α-Ketosäuren.

6. α-Ketopelargonsäure.

Auch hier finden wir keine Übereinstimmung mit den Angaben des Schrifttums[1]). Der Schmelzpunkt der reinen Säure liegt bei 43—44° (Sinterung 1° tiefer), während 105—106° angegeben wird. Der Caprylsäureester reichte nur für einen einzigen Ansatz aus, der den rohen α-Oxalcaprylsäure-diäthylester in nur 50 Proc. Ausbeute ergab und die reine Säure über das Natriumsalz zu nur 8 Proc. d. Th. Die farblose, kleinkrystalline Substanz wurde aus Benzin umkrystallisiert.

4,887 mg Subst.: 11,245 mg CO_2, 4,090 mg H_2O. — 0,2067 g Subst.: 12,00 ccm $^n/_{10}$-NaOH.

$C_9H_{16}O_3$	Ber.	C 62,75	H 9,37	Äqu.-Gew.	172,12
	Gef.	„ 62,80	„ 9,37	„	172,2.

Natriumsalz: Aus Alkohol weißes, mikrokrystallines Pulver.

$C_9H_{15}O_3Na$ (194,11)	Ber.	C 55,64	H 7,78	Na	11,85
	Gef.	„ 55,63	„ 7,76	„	11,80.

Oxim: Aus Chloroform + Benzin, Schmelzp. 98—98,5° (Sinterung 97°; Lit. Schmelzp. 112°)[1]). Farblose, mikroskopische Krystalle.

$C_9H_{17}O_3N$ (187,14)	Ber.	C 57,71	H 9,15	
	Gef.	„ 57,52	„ 9,11.	

[1]) Vgl. Anm. 1 auf S. 46.

α-Ketopelargonsäure-äthylester-2,4-dinitrophenylhydrazon: Die gelbe, mikroskopisch krystalline Substanz schmilzt 2-mal aus Äthanol, dann aus Eisessig umkrystallisiert nach Sinterung bei 85° bei 86—87°.

$C_{17}H_{24}O_6N_4$ (380,22)	Ber.	C 53,65	H 6,36	N 14,74	OC_2H_5 11,85
	Gef.	„ 53,68	„ 6,49	„ 14,74	„ 12,20.

7. α-Ketocaprinsäure.

Die Säure wurde in der angegebenen Weise aus Pelargonsäureester und Oxalester hergestellt und wie die vorige über das Natriumsalz gereinigt. Der in etwa 85 Proc. d. Th. gewonnene rohe α-Oxalpelargonsäureester war offenbar sehr unrein oder es geht die Verseifung und Decarboxylierung hier schlecht, da an reiner Säure nur 17 Proc. d. Th. gewonnen werden konnten. Die farblosen Krystallblättchen der reinen, destillierten (Siedep.$_{18}$ 148—151°) Säure schmelzen bei 46—47°. Dieser Schmelzpunkt ließ sich weder durch Umkrystallisieren aus Eisessig oder Ligroin, noch durch Sublimieren verändern (Lit. Schmelzp. 85—86°).

5,622 mg Subst.: 13,240 mg CO_2, 4,810 mg H_2O. — 0,2094 g Subst.: 11,25 ccm $^n/_{10}$-NaOH.

$C_{10}H_{18}O_3$	Ber.	C 64,46	H 9,75	Äqu.-Gew. 186,14
	Gef.	„ 64,24	„ 9,57	„ 186,1.

Oxim: Aus Benzin, Schmelzp. 85—86°, nach Sinterung ab 80° (Lit. Schmelzp. 60—61°)[1]).

$C_{10}H_{19}O_3N$ (201,16)	Ber.	C 59,65	H 9,52	N 6,96
	Gef.	„ 59,76	„ 9,56	„ 7,03.

2,4-Dinitrophenylhydrazon der α-Ketocaprinsäure: Hergestellt in verdünnter Salzsäure. Umkrystallisiert aus Eisessig. Gelbe Nadeln vom Schmelzp. 134°. Sinterungsbeginn 2° tiefer (Lit. Schmelzp. 126—128°)[1]).

$C_{16}H_{22}O_6N_4$ (366,2)	Ber.	C 52,43	H 6,05	N 15,30
	Gef.	„ 52,06	„ 6,17	„ 14,66.

8. α-Keto-undecansäure.

Die noch unbekannte Säure wurde nach der Vorschrift für die α-Keto-tridecansäure durch Kondensation in Pyridin erhalten. Ausbeuten: an rohem α-Oxal-caprinsäureester 51 Proc. d. Th., hieraus Natriumsalz der Säure 53 Proc. d. Th., hieraus Säure 68 Proc. d. Th. Die rohe Säure änderte auch bei 2-maligem Umkrystallisieren aus Benzin kaum ihren Schmelzpunkt: 55°, nach Sinterung bei 52°.

$C_{11}H_{20}O_3$	Ber.	C 65,95	H 10,07	Äqu.-Gew. 200,16
	Gef.	„ 66,00	„ 10,10	„ 202,4.

Oxim: 2-mal aus Chloroform + Benzin, farblose, mikroskopisch feine Prismen vom Schmelzp. 85—86° nach Sinterung bei 83°.

$C_{11}H_{21}O_3N$ (215,17)	Ber.	C 61,35	H 9,84	N 6,51
	Gef.	„ 61,07	„ 9,86	„ 6,68.

[1]) Vgl. Anm. 1 auf S. 46.

2,4-Dinitrophenylhydrazon des α-Ketoundecansäureäthylesters: Aus Äthanol oder Eisessig gelbe, lange Prismen vom Schmelzp. 86° nach Sinterung bei 85°.

$C_{19}H_{28}O_6N_4$ (408,25)	Ber.	C 55,85	H 6,91	N 13,73	OC_2H_5 11,03
	Gef.	„ 55,30	„ 7,22	„ 13,98	„ 10,95.

9. α-Keto-laurinsäure.

Herstellung der noch unbekannten Säure wie bei der folgenden. 55 Proc. d. Th. an rohem α-Oxal-undecansäureester. Daraus 43 Proc. d. Th. an 2-mal aus Alkohol umkrystallisiertem Natriumsalz. 64 Proc. d. Th. an reiner Säure. Schmelzp. 56,5—57° nach Sinterung bei 56°.

$C_{12}H_{22}O_3$ (214,17)	Ber.	C 67,24	H 10,35	Äqu.-Gew. 214,17
	Gef.	„ 67,27	„ 10,44	„ 215,7.

Oxim: 2-mal aus Chloroform + Benzin umkrystallisiert: farblose, mikroskopisch feine dünne Prismen vom Schmelzp. 80—81° nach Sinterung bei 77°.

$C_{12}H_{23}O_3N$ (229,2)	Ber.	C 62,83	H 10,11	N 6,11
	Gef.	„ 62,96	„ 10,08	„ 6,16.

2,4-Dinitrophenylhydrazon des α-Ketolaurinsäure-äthylesters: Aus Eisessig oder Äthanol gelbe Prismen vom Schmelzp. 86° nach Sinterung bei 83°.

$C_{20}H_{30}O_6N_4$ (422,26)	Ber.	C 56,84	H 7,16	N 13,27	OC_2H_5 10,68
	Gef.	„ 56,55	„ 7,26	„ 13,36	„ 10,40.

10. α-Keto-tridecansäure.

Diese noch unbekannte Säure nach der für die niedrigeren α-Ketosäuren gegebenen Vorschrift aus Laurinsäure-äthylester und Oxalester herzustellen, gelang nicht. Auch zahlreiche andere Kondensationsversuche schlugen fehl[1]). Erfolgreich erwies sich einzig die Kondensation mit Kaliumäthylat in Pyridin nach Chr. Grundmann, der so Oxalester und höhere Polyenester mit guter Ausbeute zur Reaktion bringen konnte. Pyridin scheint also bei Esterkondensationen doch eine allgemeinere Wirksamkeit zu haben als Grundmann annahm und bisher bekannt war. Pyridinzusatz, der bei Grundmann auch schon die Ausbeute verbesserte, hatte dies jedoch bei unseren Ansätzen zur Gewinnung der niedrigeren α-Ketosäuren nicht getan.

Die beste Ausbeute von 55 Proc. d. Th. an rohen α-Oxal-laurinsäureester und 15 Proc. d. Th. an roher α-Keto-tridecansäure (bezogen auf den Laurinsäureester) erhielten wir bei 100-stündigem Erhitzen der Ansätze auf 70°: $^1/_2$ g-Atom Kalium, wie üblich ins Äthylat übergeführt, 80 g Oxalester und $^1/_2$ g-Mol Laurinsäure-

[1]) Z. B.: Nach Mc Elvain, Am. Soc. **51**, 3124 (1929). — Mit Kaliumisopropylat, R. Kuhn u. Chr. Grundmann, B. **69**, 1759 (1936). — Mit Isopropyl-magnesiumbromid, Conant u. Blatt, Am. Soc. **51**, 1227 (1929); Ivanov u. Sparov, Bull. (4) **49**, 375 (1931). — Mit Natriumäthyl-phenyl-amid, Schering-Kahlbaum-A.-G. (K. Ziegler u. Mitarb.) F. P. 44912, C. **1936**, II, 1245.

äthylester in 200 ccm wasserfreiem, reinem Pyridin. Nach Eingießen in die dem Kalium und Pyridin äquivalente Menge verd. Schwefelsäure, geschah die Aufarbeitung wie bei den andern Säuren beschrieben. Die aus dem aus Äthanol umkrystallisierten Natriumsalz erhaltene Säure hatte schon den auch beim Umkrystallisieren aus Benzin nicht weiter steigenden Schmelzp. 62—62,5° und krystallisiert in farblosen Blättchen.

$C_{13}H_{24}O_3$	Ber.	C 68,36		H 10,60		Äqu.-Gew.	228,19
	Gef.	„ 68,31	68,36	„ 10,62	10,66	„	227,3.

Oxim: Aus Benzin + Chloroform farbloses Pulver mikroskopischer Prismen. Schmelzp. 86—86,5° (Sinterung bei 84°).

$C_{13}H_{25}O_3N$ (243,19)	Ber.	C 64,15	H 10,36	N 5,76	
	Gef.	„ 64,03	„ 10,40	„ 5,63.	

Phenylhydrazon: Aus Benzin + Chloroform farbloses krystallines Pulver vom Schmelzp. 91—92° nach Sinterung bei 88°.

$C_{19}H_{30}O_2N_2$ (318,25)	Ber.	C 71,87	H 9,21	N 8,83	
	Gef.	„ 71,45	„ 9,33	„ 9,30.	

2,4-Dinitrophenylhydrazon des α-Ketotridecansäure-äthylesters: Aus der Säure und Base in Alkohol mit konz. Salzsäure, auf dem Wasserbad. Aus Äthanol gelbes Krystallmehl vom Schmelzp. 84—84,5° nach Sinterung bei 83°.

$C_{21}H_{32}O_6N_4$ (436,28)	Ber.	C 57,76	H 7,39	N 12,8	OC_2H_5	10,32
	Gef.	„ 57,42	„ 7,27	„ 13,18	„	10,23.

11. α-Keto-pentadecansäure.

Ein Ansatz aus 60 g Oxalester, 85 g Myristinsäureester und Kaliumäthylat aus 18 g Kalium und 25,5 ccm Äthanol ergab in 150 ccm Pyridin, 100 Stunden auf 70° erhitzt, 95 g rohen Oxalmyristinsäureester, das sind 80 Proc. d. Th. Ein anderer mit fast 2 Atm. Kalium und Oxalester ergab 85 Proc. d. Th. Bei der Aufarbeitung durch Ausschütteln mit Kaliumcarbonat trat, wie auch schon bei der α-Ketotridecansäure, 3-Schichtenbildung ein. Die 2 unteren wurden getrennt weiter verarbeitet. An 2-mal aus Alkohol umkrystallisiertem Natriumsalz der Säure ergaben sich 78 Proc. d. Th. An Säure 2-mal aus Benzin umkrystallisiert hieraus 54 Proc. d. Th. Das Äquivalentgewicht zeigte jedoch, daß die noch unbekannte Säure auf diesem Wege immer noch nicht rein zu erhalten ist, sondern offenbar von Myristinsäure verunreinigt wird.

Zur Reinigung ließ sich der Unterschied in den Aciditäten auf 2 Wegen verwenden, die auch bei der α-Ketotridecansäure, die unter Umständen ebenfalls mit zu niedrigem Äquivalentgewicht erhaltene Säure zu reinigen gestatteten: Entweder fällt man die Säure fraktioniert in der Hitze aus der wäßrigen Lösung des Natriumsalzes, indem man die erkaltete Lösung jeweils ausäthert oder man löst die feingepulverte Säure fraktioniert in 30-proc. wäßrigem Pyridin. Hierbei traten nochmals etwa 50 Proc. Verlust ein, so daß, bezogen auf den Myristinsäureester, die reine Säure mit etwa 15 Proc. d. Th. Ausbeute erhalten wird.

Die Säure bildet schimmernde Aggregate von dünnen, unregelmäßig länglichen Blättchen vom Schmelzp. 68—68,5° (Sinterung bei 66°).

$C_{15}H_{28}O_3$ Ber. C 70,25 H 11,01 Äqu.-Gew. 256,22
Gef. „ 70,26 „ 11,00 „ 254,2.

Oxim: Weißes Pulver nur bei starker Vergrößerung erkennbarer Kryställchen. 3-mal aus Benzin umkrystallisiert. Schmelzp. 88—88,5° (Sinterung 87°).

$C_{15}H_{29}O_3N$ (271,23) Ber. C 66,36 H 10,77 N 5,16
Gef. „ 66,58 „ 10,72 „ 5,06.

2,4-Dinitrophenylhydrazon des Äthylesters: Filz feiner, gelber, langer Prismen. 2-mal aus Alkohol, Schmelzp. 86—87° (Sinterung 84°).

$C_{23}H_{36}O_6N_4$ (464,31) Ber. C 59,44 H 7,81 N 12,07 OC_2H_5 9,70
Gef. „ 59,35 „ 7,87 „ 12,06 „ 9,57.

III. α-Oxal-fettsäurediäthylester.

Bei einigen der hergestellten α-Ketosäuren versuchten wir die Zwischenprodukte, die α-Oxal-fettsäureester rein zu gewinnen, was hier im Gegensatz zu den α-Oxalestern der Dicarbonsäuren, die laut Schrifttum nicht unzersetzt destillierbar sind, durch Hochvakuumdestillation gelingt. Von den anderen wurden nur die 2,4-Dinitrophenylhydrazone hergestellt. Alle diese Körper waren noch nicht beschrieben.

Die Äthoxylbestimmungen nach Vieböck und Schwappach wurden mit 2 hintereinander geschalteten Zersetzungskölbchen gemacht. Die Jodwasserstoffsäure des ersten war zu $^1/_3$ 70-proc.

1. α-Oxalbuttersäure-diäthylester: Siedep.$_{0,7}$ 84—85°.

$C_{10}H_{16}O_5$ (216,12) Ber. C 55,52 H 7,46 OC_2H_5 41,68
Gef. „ 55,41 „ 7,72 „ 41,6.

Dessen 2,4-Dinitrophenylhydrazon: Herstellung wie unter 2. beschrieben. Aus Äthanol gelbes krystallines Pulver vom Schmelzp. 98—99° (Sinterung 96°).

$C_{16}H_{20}O_8N_4$ (396,2) Ber. C 48,46 H 5,09 N 14,14 OC_2H_5 22,74
Gef. „ 48,56 „ 5,25 „ 14,22 „ 23,35.

2. α-Oxalvaleriansäure-diäthylester-2,4-dinitrophenylhydrazon.

2 g der Base und 1,2 ccm konz. Salzsäure in 100 ccm Äthanol wurden mit 2,5 g Rohester 10 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Aus Eisessig oder Äthanol umkrystallisiert: gelbe Schüppchen vom Schmelzp. 85—86°.

$C_{17}H_{22}O_8N_4$ (410,2) Ber. C 49,73 H 5,40 N 13,66 OC_2H_5 21,96
Gef. „ 49,83 „ 5,51 „ 13,78 „ 22,04.

3. α-Oxal-capronsäure-diäthylester: Siedep.$_2$ 118—122°.

$C_{12}H_{20}O_5$ (244,16) Ber. C 58,97 H 8,25 OC_2H_5 36,90
Gef. „ 58,84 „ 8,30 „ 36,11.

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Herstellung wie oben aus 2,6 g Rohester. Umkrystallisiert aus Eisessig oder Äthanol. Gelbe Schüppchen vom Schmelzp. 84 bis 85°.

$C_{18}H_{24}O_8N_4$ (424,2)	Ber.	C 50,92	H 5,70	N 13,21	OC_2H_5	21,23
	Gef.	„ 51,00	„ 5,80	„ 13,22	„	20,68.

4. α-Oxal-önanthsäure-diäthylester: Siedep.$_1$ 135—140°.

$C_{13}H_{22}O_5$ (258,17)	Ber.	C 60,42	H 8,59	
	Gef.	„ 60,30	„ 8,63.	

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Herstellung vgl. oben aus 2,7 g Rohester. Gelbe Krystalle vom Schmelzp. 82—83° aus Eisessig.

$C_{19}H_{26}O_8N_4$ (438,2)	Ber.	C 52,03	H 5,98	N 12,79	OC_2H_5	20,56
	Gef.	„ 52,02	„ 6,16	„ 12,98	„	20,34.

5. α-Oxal-caprylsäure-diäthylester-2,4-dinitrophenylhydrazon:

Gelbe, mikroskopisch krystalline Substanz, 2-mal aus Alkohol, dann aus Eisessig umkrystallisiert: Schmelzp. 62—63° (Sinterung 61°).

$C_{20}H_{28}O_8N_4$ (452,25)	Ber.	C 53,07	H 6,24	N 12,39	OC_2H_5	9,92
	Gef.	„ 53,39	„ 6,70	„ 12,35	„	9,52.

6. α-Oxal-pelargonsäure-diäthylester-2,4-dinitrophenylhydrazon.

Herstellung wie beschrieben. Weiche kurze, oft verwachsene, verfilzte gelbe Krystallnadeln vom Schmelzp. 65—66°. Sinterung 64°. Umkrystallisiert aus Äthanol oder Eisessig.

$C_{21}H_{30}O_8N_4$ (466,25)	Ber.	C 54,05	H 6,48	N 12,02
	Gef.	„ 54,13	„ 6,45	„ 12,07.

7. α-Oxal-myristinsäure-äthylester-2,4-dinitrophenylhydrazon.

Gelbe Prismen vom Schmelzp. 74—75° nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Äthanol und dann 1-maligem aus Eisessig.

$C_{26}H_{40}O_8N_4$ (536,34)	Ber.	C 58,17	H 7,52	N 10,45	OC_2H_5	16,70
	Gef.	„ 58,07	„ 7,75	„ 10,40	„	16,73.

Die Seitenkette des β- und γ-Sitosterins*);

von *Wilhelm Dirscherl* und *Helmut Nahm*.

Mit 2 Figuren im Text.

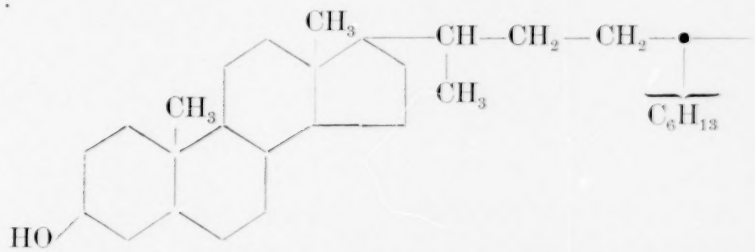
[Aus dem Physiologisch-chemischen Institut der Universität Bonn a. Rh.]

(Eingelaufen am 1. Juli 1943.)

Das im Pflanzenreich weit verbreitete „Sitosterin" des früheren Schrifttums hat sich als ein schwer trennbares Gemisch verschiedener Sterine erwiesen, von denen lediglich das mengenmäßig weit überwiegende, schwerlösliche β- und das in geringer Menge vorkommende schwerstlösliche γ-Sitosterin als echte Sitosterine der Zusammensetzung $C_{29}H_{50}O$ anzusehen sind, während sich die α-Fraktion als uneinheitlich zeigte[1]).

β-Sitosterin.

Durch Abbau des Acetyl-epi-dihydro-β-sitosterins zu der auch aus Acetyl-epi-tetrahydrostigmasterin erhaltbaren 3-Oxynorallochoansäure haben Dalmer, v. Werder, Honigmann und Heyns[2]) für das Dihydro-β-sitosterin aus Soja folgende Formel bewiesen:



Da die Seitenkette der Sterine jeweils an den Verzweigungsstellen oxydativ gespalten wird, läßt sich über den abgespaltenen Rest C_6H_{13} sagen, daß er an der Haftstelle verzweigt sein muß.

Eine einwandfreie Aufklärung der Seitenkette wäre möglich, wenn es glückte, sie in ihrer Gesamtheit abzusprengen und zu identifizieren, wie dies bekanntlich Windaus und Resau[3]) beim

*) 17. Mitt. über Sexualhormone und Sterine.

[1]) R. J. Anderson u. Shriner, Am. Soc. **48**, 2976 (1926); J. biol. Chem. **71**, 401 (1926/27); Anderson, Shriner u. Burr, Am. Soc. **48**, 2987 (1926); Wallis u. Fernholz, Am. Soc. **58**, 2446 (1936); Bernstein u. Wallis, Am. Soc. **61**, 1903 (1939); Gloyer u. Schuette, Am. Soc. **61**, 1901 (1939); vgl. auch Ann. Rev. Biochem. **9**, 63 (1940).

[2]) B. **68**, 1814 (1935).

[3]) B. **46**, 1247 (1913).

Cholesterin erstmalig gelang. Solche Versuche sind beim Sitosterin wiederholt unternommen worden, aber ohne eindeutigen Erfolg.

So hat Resau[1]) aus 40 g α-Rübölphytosterin, dessen Verhältnis zu β- und γ-Sitosterin nicht geklärt ist, nur 6 mg eines bei 149° schmelzenden Semicarbazons erhalten, dessen N-Gehalt auf ein Keton der Formel $C_{10}H_{20}O$ hinweist. Resau schreibt: „Leider sind indessen die Ausbeuten so schlecht, daß ein eingehendes Studium dieser Reaktion fast unmöglich ist." Windaus und Brunken[2]) gaben 1924, als die genaue Zusammensetzung und die Trennung der Sitosterine noch nicht bekannt waren, an, daß Sitosterin gleich dem Cholesterin bei energischer Oxydation Aceton und wahrscheinlich Methyl-isohexylketon liefere. Schließlich hat sich noch Bengtsson[3]) mit der gleichen Aufgabe beschäftigt und in mehreren Versuchen aus 30 g Acetylsitosterin aus Scopoliawurzeln bzw. Tallöl, wahrscheinlich überwiegend β-Sitosterin enthaltend[4]), ein festes Keton erhalten, das 50—100 mg Semicarbazon vom unscharfen Schmelzpunkt 110—118° lieferte. Versuche zur Verbesserung der Ausbeute waren erfolglos. Nach Bengtsson war das erhaltene Keton verschieden von Methyl-isohexylketon, aber offenbar nicht einheitlich. Der Stickstoffgehalt des Semicarbazons betrug 18,0 Proc. und entsprach damit ungefähr dem für ein C_{11}-Keton berechneten Wert von 18,5 Proc., während das nach der Sitosterinformel wahrscheinlichere C_{10}-Keton-semicarbazon 19,7 Proc. verlangt. Wahrscheinlich hatte Bengtsson kein einheitliches Sterin und daher auch kein reines Keton in Händen.

Es ist verständlich, daß man nach diesen vergeblichen Versuchen die Lücke in der Konstitutionsaufklärung des β- (und auch des γ-) Sitosterins auf einem anderen Wege zu schließen versuchte. Da β-Sitosterin die gleiche Zusammensetzung wie 22, 23-Dihydrostigmasterin aufweist und bis auf den ungeklärten Rest C_6H_{13} der Seitenkette sicher mit diesem gleich ist, wurde die naheliegende Annahme ihrer vollen Identität durch Vergleich beider Sterine und ihrer entsprechenden Derivate geprüft. Die Übereinstimmung der Schmelzpunkte und spezifischen Drehungen ist so groß, daß die Identität des β-Sitosterins mit 22, 23-Dihydrostigmasterin sehr wahrscheinlich wird[5]), besonders da die Gemische ihrer Derivate keine Schmelzpunktserniedrigung zeigen. So sicher aber auch eine Schmelzpunktserniedrigung für die Verschiedenheit der Bestandteile eines untersuchten Gemisches spricht, so vorsichtig ist das Fehlen einer Depression zu bewerten. Das gilt besonders für die Sterinchemie. So hat z. B. Bonstedt[6]) angegeben, daß Dihydrocholesterin und allo-α-Ergostanol keine Depression zeigen, obwohl sie verschieden voneinander sind. Auch Fucostanol und Stigmastanol schmelzen zusammen ohne Depression[7]), obwohl sie nach Bengtsson[4]) nicht miteinander identisch sein können. Die An-

[1]) Dissertation Freiburg i. Br. 1915, S. 21.
[2]) H. **140**, 52 (1924). [3]) H. **215**, 179 (1933).
[4]) Bengtsson, H. **237**, 46 (1935).
[5]) Zusammenstellung der Daten und Einzelheiten mit Schrifttum bei W. Dirscherl, H. **257**, 239 (1939). [6]) H. **205**, 137 (1932).
[7]) Heilbron, Phipers u. Wright, Soc. **1934**, 1572.

nahme der Gleichheit von β-Sitosterin und 22,23-Dihydrostigmasterin[1]) ist daher nicht einwandfrei gesichert.

Die exakte Aufklärung der Seitenkette des β-Sitosterins ist nach wie vor an die Isolierung und Identifizierung kleinerer Spaltstücke gebunden. Wenngleich nach den oben erwähnten Arbeiten früherer Untersucher die Aussichten für ein Gelingen sehr gering waren, haben wir uns dennoch zu einer Bearbeitung dieser Frage entschlossen. In dieser Absicht wurden wir durch die Erwartung bestärkt, nach Aufklärung der Seitenkette des β-Sitosterins auch der des γ-Sitosterins näher zu kommen, das sich von jenem nur in der Seitenkette unterscheidet.

Zwei Vorbedingungen erschienen uns für eine erfolgreiche Arbeit wesentlich, nämlich die Verwendung möglichst reinen β-Sitosterins und die Steigerung der Ketonausbeute.

Wir studierten zunächst die Oxydation des Acetyl-cholesterins nach der Vorschrift von Windaus und Resau[2]), um an diesem leicht zugänglichen und billigen Sterin Versuche zur Ausbeuteverbesserung zu machen. Die Oxydation wird bekanntlich so vorgenommen, daß die Lösung des acetylierten Sterins in Eisessig am absteigenden Kühler zum Sieden erhitzt und eine Mischung von Chromsäureanhydrid in 50-proc. Essigsäure zugetropft wird. Die Reaktionsdauer betrug bei unseren Versuchen meist 7—9 Stunden. Die Isolierung des Methylisohexylketons erfolgte als Semicarbazon. In mehreren Ansätzen mit je 30 g Acetylcholesterin erhielten wir nur etwa 70 mg rohes Semicarbazon. Windaus und Resau hatten 200 mg, Bengtsson[3]) 150 mg Semicarbazon isoliert. Zur Verbesserung der Ausbeute prüften wir außer anderen Möglichkeiten vor allem die Wirkung verschiedener Zusätze zur Oxydationsmischung. Während beispielsweise Ceroyd und Selendioxyd keinen besonderen Einfluß zeigten, erhielten wir durch Zusatz von 15—20 g *Kaliumpersulfat* (Merck) eine sehr wesentliche Steigerung der Ausbeute auf das Mehrfache (etwa 300 mg Semicarbazon). Zugabe von 5 g Persulfat je 30 g Acetyl-cholesterin veränderte die Ausbeute kaum; bei der Verwendung großer Mengen Persulfat (180 g) ohne Chromsäureanhydrid wurde kein Semicarbazon erhalten. Worauf die Wirkung des Persulfats beruht, ist unklar. Möglicherweise spielt eine Beimengung des verwendeten technischen Präparates eine Rolle. Wir sind dieser für unsere Arbeit nebensächlichen Frage nicht weiter nachgegangen. Nach diesem mit Cholesterin erhaltenen günstigen Ergebnis führten wir auch die Oxydation des Acetyl-β-sitosterins in der gleichen Weise unter Zusatz von Perulfat durch. Wir nehmen an, daß auch hier eine Steigerung der Ausbeute an

[1]) Bengtsson, H. **237**, 46 (1935); Bernstein u. Wallis, Org. Chem. **2**, 341 (1937); Marker u. Whittle, Am. Soc. **59**, 2704 (1937).

[2]) B. **46**, 1247 (1913). [3]) H. **215**, 179 (1933).

Keton stattfindet, haben diese Annahme aber nicht geprüft, da wir mit dem Sitosterin haushälterisch umgehen mußten.

Reinigung des β-Sitosterins. Als Ausgangsmaterial für unsere Abbauversuche diente uns Sitosterin aus Soja. Zuerst stand uns in beschränkter Menge ein Sitosterinpräparat der Firma Merck-Darmstadt zur Verfügung. Obwohl die Daten dieses Sterins von den in der Literatur für β-Sitosterin angegebenen nur wenig abwichen (vgl. Tabelle 1), haben wir es doch nach Wallis und Fernholz[1]) in Benzoylsitosterin übergeführt und dieses häufig aus Benzol–Äthanol umkrystallisiert, um kleine Mengen der „α-Sitosterine" zu entfernen. Nach Verseifung des Benzoyl-β-sitosterins wurde daraus das Acetyl-β-sitosterin, das der Oxydation unterworfen wird, gewonnen. Aus der Tabelle 1 ist ersichtlich, daß durch die Reinigung die Daten nicht sehr geändert worden sind.

Tabelle 1.

Die korrigierten Schmelzpunkte sind mit (k) bezeichnet. Die spezifischen Drehungen sind in Chloroform gemessen und stellen Mittelwerte dar. Die Genauigkeit der spezifischen Drehungen beträgt etwa $\pm 1^0$.

	Ausgangsmaterial		Gereinigtes β-Sitosterin		Angaben der Literatur [vgl. [2])]	
	Schmelzpunkt	$[\alpha]_D^{20}$	Schmelzpunkt	$[\alpha]_D^{20}$	Schmelzpunkt	$[\alpha]_D$
Sitosterin	139	— 33,9	140	— 36,0	139 (k) 140 (k)	— 35,1
Acetylsitosterin	130—131	— 40,6	132	— 39,4	127—128(k)	— 39,0
Benzoylsitosterin	144	— 14,1	146—147	— 13,5	144 (k)[1]) 146—147[3])	— 13,75

Später haben wir β-Sitosterin in größeren Mengen aus rohem Dibromsitosterinacetat der Schering A.-G., Berlin, dargestellt. Nach Entbromung mit Zn-Staub in Eisessig (wichtig ist die Verwendung guten Zn-Staubes) und Entacetylierung wurde das rohe Sitosterin nach Bonstedt[4]) 20-mal aus absolutem Äthylalkohol umkrystallisiert. Dabei krystallisiert das schwerlösliche Dihydrositosterin aus, während β- und γ-Sitosterin in den Mutterlaugen bleiben. Das Gemisch dieser beiden Sterine wird acetyliert und 30-mal aus absolutem Äthylalkohol umkrystallisiert. Während nun das schwerlösliche γ-Sitosterin sich im Krystallisat anreichert und schließlich rein gewonnen wird, bleibt das β-Sitosterin in den Mutterlaugen. Es wird isoliert und, wie oben angegeben, durch Umkrystallisation des Benzoats von „α-Sitosterinen" befreit.

Oxydation des β-Sitosterins.

Das gereinigte Acetyl-β-sitosterin wurde in Ansätzen von je 30 g der Oxydation mit Chromsäureanhydrid und Kaliumpersulfat in Eisessig unterworfen, wobei das Keton in wohlriechenden Öltropfen überdestilliert.

[1]) Vgl. Anm. 1, S. 57. [2]) Vgl. Anm. 5, S. 58.
[3]) Vgl. Gloyer u. Schuette, Anm. 1, S. 57.
[4]) H. **176**, 269 (1928).

Wie wichtig bei der Aufarbeitung der Oxydationsprodukte die Entfernung des Acetons ist, geht aus folgendem deutlich hervor. Wir hatten in einem orientierenden Oxydationsversuch die bei der Wasserdampfdestillation übergehenden Öltropfen einfach abgetrennt und ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon daraus hergestellt. Nach häufiger Umkrystallisation aus Methanol schmolzen die orangeroten Krystalle bei 84—89° und wiesen einen N-Gehalt von 19,78 Proc. auf. Nach dem Stickstoffgehalt schien es sich um das Derivat eines C_6-Ketons (N = 20,00 Proc.) zu handeln, das durch Abspaltung des aufzuklärenden Seitenkettenrestes C_6H_{13} entstanden sein konnte. Der Vergleich mit den 2,4-Dinitrophenylhydrazonen der 5 möglichen isomeren C_6-Ketone, von denen zwei Derivate neu dargestellt wurden[1]), ergab indessen die Verschiedenheit des beim Abbau erhaltenen Produktes von den synthetischen Präparaten, die andere Schmelzpunkte zeigten und Schmelzpunktsdepressionen mit der fraglichen Substanz ergaben. Schließlich haben wir später festgestellt, daß man aus einer hälftigen Mischung von synthetischem C_{10}-Keton (Methyl-äthylheptanon) und Aceton ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon erhalten kann, das auch nach wiederholter Umkrystallisation aus Methanol bei 86—90° schmilzt und einen N-Gehalt von 19,73 Proc. aufweist, also ein schwer trennbares Gemisch beider Derivate darstellt.

In unseren ersten Versuchen[2]), zu denen uns nur wenig Sitosterin zur Verfügung stand, haben wir die neutralen wasserdampfflüchtigen Oxydationsprodukte mit Natriumbisulfit behandelt. Dabei schied sich eine schwerlösliche, schön krystallisierte Verbindung aus, die abgetrennt wurde. Aus dem Filtrat wurde *Aceton* abgetrennt und als 2,4-Dinitro-phenylhydrazon nachgewiesen. Die Ausbeute betrug 1,6 Proc. Die abgetrennte, schwerlösliche Bisulfitverbindung zeigte bei der Titration mit Jod ungefähr den für ein C_{10}-Keton verlangten Wert (41,1 Proc. $NaHSO_3$ anstatt 40,0 d. Th.; für C_9-Keton ber. 42,2) und lieferte bei der Zerlegung ein farbloses Öl (30—60 mg je 30 g Acetylsitosterin) von erfrischendem, würzigen Geruch, der an Eiskümmel erinnert.

Die spezifische Drehung einer etwa 3-proc. Ätherlösung betrug $[\alpha]_D^{23} = +3{,}24^0$ ($\pm 0{,}6^0$), in einem anderen Fall $[\alpha]_D^{16} = +3{,}96^0$ ($\pm 0{,}6^0$).

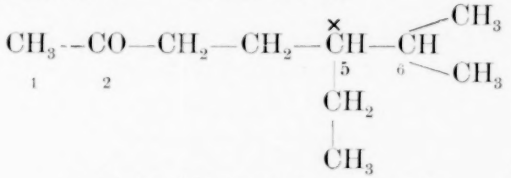
Aus diesem Öl erhielten wir ein in schönen gelben Blättchen krystallisierendes 2,4-Dinitrophenylhydrazon, das nach mehrfacher Umkrystallisation aus Methanol bei 86—87° schmilzt. Die Analyse zeigte für N und H Werte, die sehr gut auf ein C_{10}-Keton stimmen, lediglich der C-Gehalt war etwa 0,8 Proc. zu niedrig. Offenbar ist die Verbindung schwer verbrennlich, denn auch das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des von uns später synthetisierten Ketons verhielt sich ähnlich.

Später (1942), als wir mehr Sitosterin in Händen hatten, oxydierten wir 180 g Acetyl-sitosterin in Ansätzen zu je 30 g und entfernten das Aceton, wie es Windaus und Resau beim Cholesterinabbau getan hatten, durch häufiges Ausschütteln der die wasserdampfflüchtigen neutralen Oxydationsprodukte enthaltenden

[1]) Dirscherl u. Nahm, B. **73**, 448 (1940).
[2]) Dissertation H. Nahm, Frankfurt a. M. 1940.

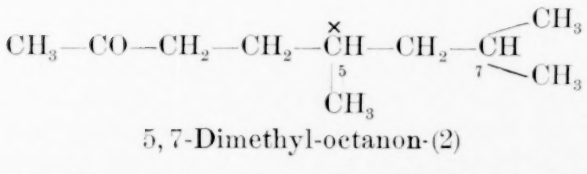
Ätherlösung mit Wasser. Durch fraktionierte Destillation des im Äther verbliebenen Ketons bei 16 mm erhielten wir bei 80—92° 389 mg öliges Keton, das in Substanz $[\alpha]_D^{26} = +2{,}54^0$ ($\pm 0{,}04^0$) und in 3,5-proc. Ätherlösung $+3{,}11^0$ ($\pm 0{,}3^0$) zeigte. Da sich bei unseren Untersuchungen erwiesen hatte, daß die Semicarbazone leichter als die 2,4-Dinitrophenylhydrazone zu reinigen sind, bereiteten wir aus dem Keton (353 mg) in Pyridin das *Semicarbazon* (420 mg), das nach Umkrystallisation aus Äthylalkohol und Benzol-Petroläther bei 141—142° schmilzt und in etwa 3-proc. Chloroformlösung $[\alpha]_D^{20} = +4{,}5^0$ ($\pm 1{,}0^0$), in 6-proc. Äthanollösung $[\alpha]_D^{23} = +1{,}3^0$ ($\pm 0{,}6^0$) zeigt. Die Analysenwerte für C, H und N stimmen mit den für ein C_{10}-Keton berechneten sehr gut überein. Ein nach den Bengtsson schen Angaben mögliches C_{11}-Keton ist danach ausgeschlossen.

Bei der Oxydation von Acetyl-β-sitosterin erhält man also außer Aceton ein rechtsdrehendes C_{10}-Keton, dem nach den eingangs erwähnten Befunden die Formel CH_3–CO–$CH_2CH_2C_6H_{13}$ zukommen muß. Hält man es für sicher, daß das beim Abbau erhaltene Aceton einer endständigen Isopropylgruppe entstammt, obwohl eine Bildung aus dem theoretisch denkbaren Spaltprodukt Acetessigsäure nicht ausgeschlossen erscheint, und berücksichtigt man die optische Aktivität des C_{10}-Ketons, dann stehen für dieses nur die beiden folgenden Formeln zur Diskussion:



6-Methyl-5-äthyl-heptanon-(2)

oder



5,7-Dimethyl-octanon-(2)

Zur Entscheidung der Konstitutionsfrage haben wir beide bisher unbekannte Ketone synthetisiert und die entsprechenden Derivate hergestellt[1]). In der Tab. 2 finden sich die dazugehörigen Daten, auch für das Abbauketon.

Die entsprechenden Derivate der beiden synthetischen Ketone geben miteinander nur innerhalb bestimmter Mischungsgebiete Schmelzpunktserniedrigung, wie aus der beigefügten Fig. 1 zu ersehen ist. Die Kenntnis dieser Mischschmelzpunktskurven ist für die Mischschmelzproben mit den Derivaten des Abbauketons wichtig.

[1]) Dirscherl u. Nahm, B. **76** (1943).

Tabelle 2.
(Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.)

	(+)-Keton aus β-Sitosterin	d,l-6-Methyl-5-äthylheptanon-(2)	d,l-5,7-Dimethyl-octanon-(2)
2,4-Dinitrophenyl-hydrazon	86—87	77—78	66—67
Semicarbazon	141—142	141—142	131—132

Der Geruch des analytischen Ketons gleicht dem des Methyl-äthyl-heptanons, während das Dimethyloctanon deutlich anders und etwas stechend riecht. Die verschieden schmelzenden 2,4-Dinitrophenylhydrazone des (+)-Ketons und des d,l-Methyläthylheptanons zeigen keine Erniedrigung des Mischschmelzpunktes. Das d,l-Hydrazon liegt demnach nicht als echte Racemverbindung, sondern wahrscheinlich als Konglomerat vor. Mit dem 20° tiefer schmelzenden 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Dimethyloctanons gibt das Derivat des Abbauketons eine geringe Erniedrigung des Mischschmelzpunktes. Die Semicarbazone des (+)-Ketons und des Methyläthyl-heptanons, die gleichen Schmelzpunkt aufweisen[1]), zeigen bei der Mischprobe in verschiedenen Mischungsverhältnissen keine Schmelzpunktsdepression, wohl aber ist eine solche bei dem Gemisch der Derivate des (+)-Ketons und des Dimethyl-octanons zu beobachten.

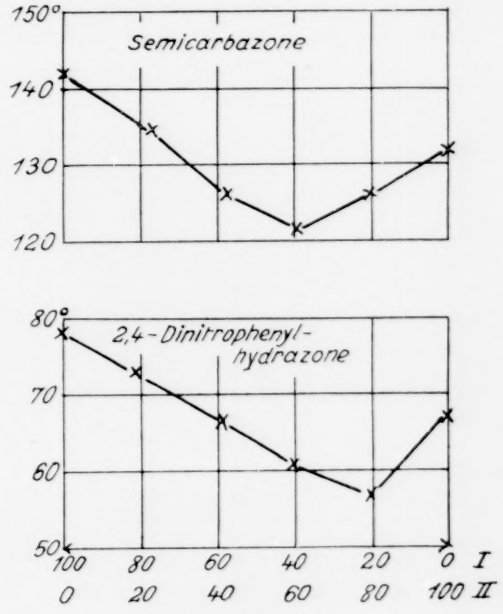
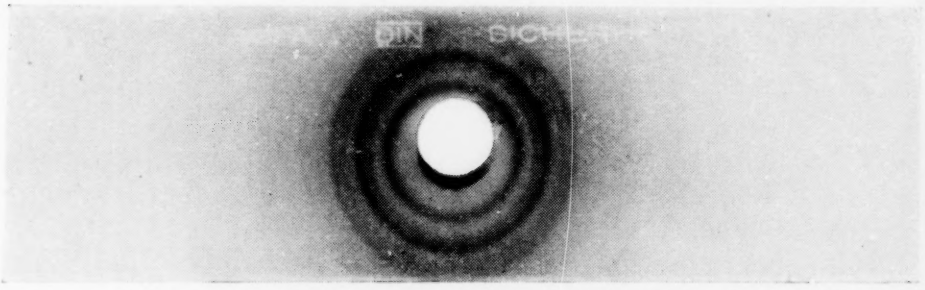


Fig. 1.
Mischschmelzpunktskurven der Derivate des racem. 6-Methyl-5-äthyl-heptanon-(2) [I] und des racem. 5,7-Dimethyl-octanon-(2) [II].

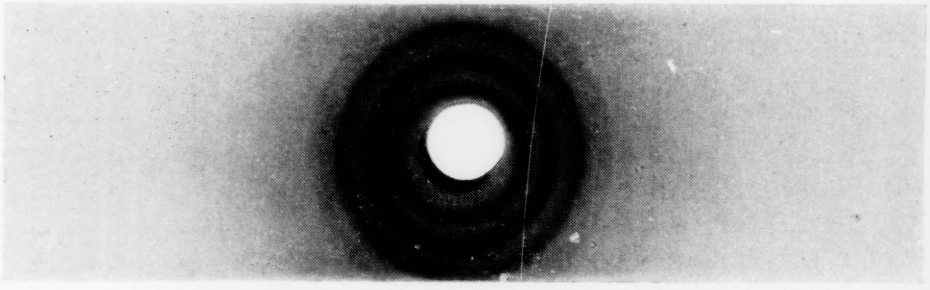
Für die Strukturidentität des natürlichen Ketons mit d,l-6-Methyl-5-äthyl-heptanon-(2) und die Verschiedenheit von 5,7-Dimethyloctanon-(2) sprechen auch eindeutig die *Debye-Scherrer-Aufnahmen* der Semicarbazone, die Herr Professor Siedel, München, liebenswürdigerweise angefertigt und gedeutet hat. Wie

[1]) Es ist erwähnenswert, daß auch das Semicarbazon des d,l-Methyl-iso-heptyl-ketons den gleichen Schmelzpunkt wie die beiden Antipoden zeigt (Fernholz u. Ruigh, Am. Soc. **1941**, 1157).

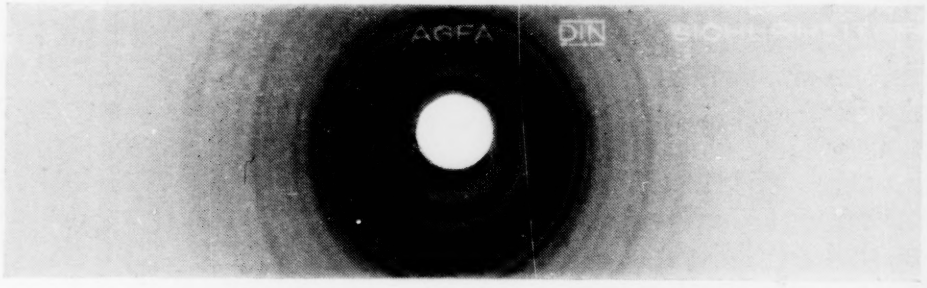
die Röntgenbeugungsbilder (Fig. 2) zeigen, ist das Dimethyl-octanon-semicarbazon im Gitter total verschieden von den beiden anderen Semicarbazonen. Wenn auch die Aufnahme des synthetischen Methyläthylheptanonderivats den dritten stärkeren Interferenzring



(+)-6-Methyl-5-äthyl-heptanon-(2) aus β-Sitosterin (N 1/153).



racem. 6-Methyl-5-äthyl-heptanon-(2), synth. (N 1/111).



racem. 5,7-Dimethyl-octanon-(2), synth. (N 1/138).

Fig. 2.

Röntgenbeugungsbilder der Semicarbazone.

(von innen gerechnet) verwaschen zeigt, während das (+)-Ketonsemicarbazon an dieser Stelle 2 Ringe aufweist, so sind doch beide Derivate als praktisch identisch anzusehen. Vermutlich enthält das synthetische Produkt in geringer Menge eine Beimischung, die sich in der analytischen Zusammensetzung nicht geäußert hat.

Damit ist die Identität des aus β-Sitosterin erhaltenen Ketons mit *(+)-6-Methyl-5-äthyl-heptanon-(2)* und somit die des β-Sitosterins mit 22, 23-Dihydrostigmasterin eindeutig erwiesen.

Zur Abrundung dieses Ergebnisses haben wir noch versucht, die optisch aktiven Formen des Methyl-äthyl-heptanons zu synthetisieren, um die Drehung der Antipoden mit der des natürlichen (+)-Ketons zu vergleichen. Dieses Ziel haben wir trotz vieler Bemühungen bisher nur teilweise erreicht[1]; die weitere Arbeit mußte aus äußeren Gründen unterbrochen werden.

Anhangsweise sei erwähnt, daß auch bei der Oxydation des Cinchols, des Sterins der Chinarinde, dessen Struktur sehr wahrscheinlich mit der des β-Sitosterins übereinstimmt[2]), ein rechtsdrehendes Keton vom Geruch des Methyl-äthyl-heptanons entsteht. Diese Versuche müssen wiederholt werden.

γ-Sitosterin.

Das im „Sitosterin"-Gemisch in geringer Menge enthaltene γ-Sitosterin stimmt mit β-Sitosterin und Cholesterin hinsichtlich des Ringsystems und der Stellung der Substituenten an diesem, einschließlich der räumlichen Lagerung der Hydroxylgruppe, überein. Das geht aus der Überführung eines wahrscheinlich viel γ-Sitosterin enthaltenden Präparates aus Weizenkeimlingen in 3-Oxyätioallocholanon-(17) [Isoandrosteron[3])] und des Acetyl-5,6-dichlor-sitosterins, das aus γ-Sitosterin aus Soja dargestellt war, in Dehydroandrosteron[4]) hervor. Durch die letzte Reaktionsfolge ist ferner die Lage der Doppelbindung von 5 nach 6 erwiesen. Der Unterschied zwischen β- und γ-Sitosterin ist demnach lediglich in der Seitenkette begründet und entweder konstitutioneller oder sterischer Art.

Nachdem uns die Isolierung des durch oxydative Absprengung der Seitenkette des β-Sitosterins gebildeten C_{10}-Ketons und seine Identifizierung als (+)-6-Methyl-5-äthyl-heptanon-(2) gelungen war, wandten wir uns der Oxydation des γ-Sitosterins zu. Als Ausgangsmaterial diente uns rohes Dibromsitosterinacetat aus Soja, aus dem wir nach Bonstedt[5]) reines γ-Sitosterin herstellten. Die Oxydation des Acetats führten wir wie beim β-Sitosterin mit Chromsäureanhydrid–Eisessig unter Zusatz von Kaliumpersulfat durch. Bei analoger Aufarbeitung erhielten wir aus 16 g Acetyl-γ-sitosterin 300 mg Aceton-2,4-dinitrophenylhydrazon. Damit ist die Anwesenheit der „familiären" Isopropylgruppe in der Seitenkette des γ-Sitosterins außerordentlich wahrscheinlich gemacht.

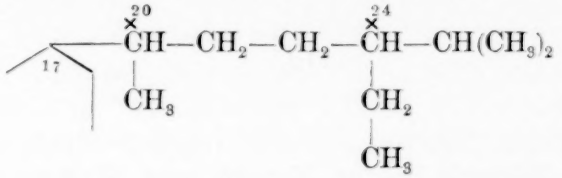
Aus der von Aceton befreiten Atherlösung der wasserdampfflüchtigen neutralen Oxydationsprodukte erhielten wir bei 12 mm

---

[1]) Dirscherl u. Nahm, B. **76**, 635 (1943).
[2]) Dirscherl, H. **257**, 239 (1939).
[3]) Ruzicka u. Eichenberger, Helv. **18**, 430 (1935).
[4]) Oppenauer, Nature **135**, 1039 (1935). [5]) H. **205**, 137 (1932).

zwischen 40 und 62° 100 mg einer öligen Fraktion, die wie 6-Methyl-5-äthyl-heptanon-(2) aus β-Sitosterin riecht, aber zum Unterschied davon linksdrehend ist. In 10-proc. Ätherlösung betrug $[\alpha]_D^{21} = -2{,}4^0$ ($\pm 0{,}4^0$). Die Fraktionierung des Ketons war bei der kleinen Flüssigkeitsmenge bestimmt ungenügend; Siedepunkt und spezifische Drehung dürften in Wirklichkeit höher liegen. Für die ungenügende Fraktionierung spricht auch die Tatsache, daß wir bei der Umsetzung des Öles mit Semicarbazid nur 25 mg rohes Semicarbazon erhielten. Nach mehrfacher Umkrystallisation aus Benzol–Petroläther schmilzt das Semicarbazon (8 mg) bei 140—142° (Mikroschmelzpunkt); die Mischprobe mit d,l-6-Methyl-5-äthyl-heptanon-(2)-semicarbazon ergab keine Schmelzpunktserniedrigung, wohl aber die mit d,l-5,7-Dimethyloctanon-(2)-semicarbazon. Der Stickstoffgehalt des Semicarbazons ist um etwa 0,7 Proc. höher als von einem C_{10}-Ketonderivat zu erwarten ist. Vielleicht ist das auf eine Beimengung von Acetonsemicarbazon zurückzuführen. Wir halten es für sehr wahrscheinlich, daß das aus der Seitenkette des γ-Sitosterins stammende Abbauketon (-)-6-*Methyl-5-äthyl-heptanon-(2)* und somit der Antipode des aus β-Sitosterin erhaltenen Ketons ist. Obwohl die mitgeteilten Befunde durch Wiederholung der Versuche mit größeren Mengen γ-Sitosterin gesichert werden sollen, teilen wir das vorläufige Ergebnis mit, da die Arbeit durch die Einberufung des einen von uns (N.) auf unbestimmte Zeit unterbrochen worden ist.

Ob sich das γ-Sitosterin vom β-Sitosterin und damit dem 22,23-Dihydrostigmasterin nur an C_{24} oder noch an anderen Stellen sterisch unterscheidet, nämlich an C_{20} oder an C_{17}, der Ansatzstelle der Seitenkette am Ringsystem, ist durch Untersuchung der bei Oxydation des hydrierten Sterins zu erwartenden Abbausäuren, die diese asymmetrischen C-Atome noch enthalten, zu entscheiden.



Vergleicht man die spezifischen Drehungen des β- und γ-Sitosterins und ihrer Derivate miteinander[1]), so zeigt sich, daß alle Stoffe der γ-Reihe einige (2—8) Grade negativer oder weniger positiv als die der β-Reihe drehen. Da die beiden Sterine nur in der Seitenkette (eventuell noch an C_{17}) voneinander verschieden sind, muß man der Seitenkette des γ-Sitosterins einen negativen Drehungsbeitrag zuschreiben. Damit stimmt die Tatsache der Linksdrehung unseres Abbauketons überein. Sollte sich herausstellen, was wir für unwahrscheinlich halten, daß sich β- und γ-

[1]) Zusammenstellung bei Dirscherl, H. 257, 242 (1939).

Sitosterin nicht nur an C_{24}, sondern außerdem noch an weiteren Stellen der Seitenkette sterisch unterscheiden, so dürfte der Drehungsbeitrag dieser Stellen nur gering sein.

Es ist in diesem Zusammenhang von Interesse, darauf hinzuweisen, daß Fernholz und Ruigh[1]) aus Campesterin ein rechtsdrehendes Methyl-isoheptylketon-semicarbazon erhalten haben, während von Guiteras, Nakayima und Inhoffen[2]) aus α-Ergostanol das entsprechende linksdrehende Semicarbazon isoliert wurde. Das zugrunde liegende Keton unterscheidet sich von unserem 6-Methyl-5-äthyl-heptanon-(2) dadurch, daß es am Asymmetriezentrum an Stelle einer Äthyl- eine Methylgruppe trägt und ist als 5,6-Dimethyl-heptanon-(2) zu bezeichnen. Ergosterin und Campesterin unterscheiden sich also unter anderem sterisch an C_{24} der Seitenkette. Das an C_{24} zu Campesterin epimere 22,23-Dihydro-brassicasterin ist in der Natur bisher nicht aufgefunden worden. Hier stellen β- und γ-Sitosterin wahrscheinlich das erste in der Natur vorkommende an C_{24} epimere Paar dar.

Stereochemisch ist erwähnenswert, daß das Semicarbazon des (+)- oder (—)-5,6-Dimethylheptanon-(2) eine größere spezifische Drehung (+ 11,9° und − 14,4°) als das des (+)-6-Methyl-5-äthyl-heptanon-(2) (+ 4,5° in Chloroform) aufweist.

Herrn Prof. Siedel, München, sind wir für die Röntgenaufnahmen der Semicarbazone zu großem Dank verpflichtet. Für die freundliche Überlassung von β-Sitosterin durch die Firma Merck, Darmstadt, von großen Mengen Dibrom-sitosterinacetat durch Herrn Prof. Schoeller, Schering A.-G., Berlin, und von verschiedenen Chemikalien durch die Firma C. F. Boehringer und Söhne, Mannheim-Waldhof, sprechen wir den Genannten unseren herzlichen Dank aus.

Versuche.

Oxydation von Acetyl-β-sitosterin.

a) Zu einer Lösung von 30 g Acetyl-β-sitosterin in 240 ccm Eisessig, die in einem mit absteigendem Kühler und Tropftrichter versehenen Rundkolben zum Sieden erhitzt wird, läßt man eine Mischung von 90 g Chromsäureanhydrid in 270 ccm 50-proc. Essigsäure und 20 g in 75 ccm Wasser aufgeschlämmtem Kaliumpersulfat (techn., Merck) innerhalb 10 Stunden zutropfen. Gegen Ende der Reaktion werden zur Verhinderung starken Schäumens noch 40 ccm Eisessig hinzugefügt. Das Destillat wird bei Eiskühlung unter starkem Rühren mit 350 ccm 33-proc. NaOH annähernd neutralisiert und bei gewöhnlichem Druck wieder destilliert. Der erste Anteil (25 ccm), mit dem grünlich gefärbte Tropfen von erfrischendem Geruch übergehen, wird mit konz. Natriumbisulfitlösung auf

[1]) Am. Soc. **1941**, 1157.

[2]) A. **494**, 121 (1932).

der Maschine geschüttelt. Erst nach Zugabe von festem Bisulfit und weiterem Schütteln scheidet sich die Bisulfitverbindung des Abbauketons aus, bleibt aber in der Flüssigkeit suspendiert. Man gießt vom festen Bisulfit ab, saugt ab und trocknet kurz über Schwefelsäure.

184 mg Substanz verbrauchen 14,5 ccm 0,1 n-Jodlösung = 75,6 mg $NaHSO_3$; Gehalt an $NaHSO_3$: ber. 40,0 , gef. 41,1.

Die titrierte Lösung wird mit Äther ausgezogen und dieser verdampft. Es hinterbleiben 61,6 g eines schwach grünlich gefärbten Öles.

61,6 mg (über Schwefelsäure getrocknet) in Äther auf 2 ccm gelöst, 1 dm, $\alpha = +0{,}10^0$; $[\alpha]_D^{23} = +3{,}24^0$ ($\pm 0{,}6^0$).

Die Mutterlauge der Bisulfitverbindung wird mehrfach ausgeäthert, lackmusalkalisch gemacht und destilliert. Die ersten Anteile (15 ccm) des Destillates, die etwas gelbliches Öl enthalten, werden mit Äther ausgeschüttelt, dieser mit Wasser gewaschen und der Äther verdampft. Das gelbliche Öl scheint Methyläthylheptanon zu sein, das aus gelöst gebliebener Bisulfitverbindung stammt. Die vereinigten wäßrigen Lösungen werden mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin und etwas HCl versetzt. Das sich abscheidende *2,4-Dinitro-phenylhydrazon* des Acetons schmilzt bei 120 bis 123°, nach 2-maliger Umkrystallisation aus Methanol bei 123—124° (0,25 g).

$C_9H_{10}O_4N_4$ (238) Ber. N 23,53 Gef. N 23,63 .

b) Zwei weitere Oxydationsansätze von je 30 g Acetyl-β-sitosterin wurden, wie unter a) angegeben, aufgearbeitet. Aus der Bisulfitverbindung wurden 64,1 mg farbloses Öl erhalten.

64,1 mg in Äther auf 2 ccm gelöst, 1 dm, $\alpha = +0{,}13^0$; $[\alpha]_D^{16} = +3{,}96^0$ ($\pm 0{,}6^0$).

Nach Verdampfen des Äthers wird das 2,4-Dinitrophenylhydrazon bereitet, das in schönen gelben Blättchen (110 mg) krystallisiert und bei 77—79° schmilzt. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus Methanol (70 mg) liegt der Schmelzpunkt bei 84—86°, nach nochmaliger Umkrystallisation (31 mg) bei 86—87°. Mischschmelzpunkt dieses Produktes mit d,l-Methyläthylheptanon-dinitrophenylhydrazon vom Schmelzp. 75—76°: 80—81°; mit 5,7-Dimethyl-octanon-dinitrophenylhydrazon vom Schmelzp. 66—67°: 65°.

$C_{16}H_{24}O_4N_4$ (336) Ber. C 57,14 H 7,14 N 16,66
Gef. „ 56,34 „ 7,20 „ 16,98, 17,07, 17,04.

Eine Lösung von 18,22 mg Hydrazon in 2 ccm Methanol zeigt im 1 dm-Rohr keine ablesbare Drehung. Wegen der starken Färbung wurde keine höhere Konzentration gewählt.

c) 6 Ansätze mit je 30 g Acetyl-β-sitosterin wurden einzeln oxydiert. Die Zweitdestillate werden ausgeäthert, die Ätherauszüge zur Entfernung des Acetons 10-mal mit Wasser ausgeschüttelt, der Äther mit K_2CO_3 getrocknet, an der Widmer-Spirale langsam abdestilliert und der Rückstand in einer kleinen

Apparatur bei 16 mm fraktioniert. Bei 80—92° gehen 389 mg Öl über.

$d^{26} = 0{,}8678$; $[\alpha]_D^{26} = +\,2{,}54^0$ ($\pm\,0{,}04^0$) (in Substanz);
$[\alpha]_D^{26} = +\,3{,}11^0$ ($\pm\,0{,}3^0$) (in 3,5-proc. Ätherlösung).

Das zurückgewonnene Keton wird in 2 ccm Pyridin mit 0,30 g Semicarbazid-HCl versetzt und die nach Zusatz einiger Tropfen Wasser klar gewordene Lösung auf dem Wasserbad einige Zeit erhitzt. Dann wird mit Wasser versetzt und am nächsten Tag abgesaugt: 420 mg, Schmelzp. 126—129°. Nach Umkrystallisation aus absolutem Äthanol: 238 mg vom Schmelzp. 135—137°, dann aus Benzol–Petroläther: 180 mg vom Schmelzp. 140—142°, nochmal aus Benzol–Petroläther: 150 mg vom Schmelzp. 141—142°.

62,2 mg in 1 ccm absolutem Äthanol	57,2 mg in 2 ccm $CHCl_3$
$\alpha = +\,0{,}04^0$ (0,5 dm)	$\alpha = +\,0{,}13^0$ (1 dm)
$[\alpha]_D^{23} = +\,1{,}28^0$ ($\pm\,0{,}6^0$)	$[\alpha]_D^{20} = +\,4{,}5^0$ ($\pm\,1^0$).

$C_{11}H_{23}ON_3$ (213) Ber. C 61,96, H 10,87 N 19,72
Gef. „ 61,70, 61,57 „ 10,74, 10,78 „ 19,83, 19,95.

Mischschmelzpunkte: Das analytische Semicarbazon ergibt mit Semicarbazon des synthetischen 6-Methyl-5-äthyl-heptanon-(2) vom Schmelzp. 141—142° in den Mischungsverhältnissen 31:57, 46:50 und 49:30 keine Depression. Die Gemische werden erst zusammen geschmolzen und dann der Mischschmelzpunkt ermittelt. Eine hälftige Mischung des Semicarbazons aus β-Sitosterin mit dem Semicarbazon des synthetischen 5,7-Dimethyl-octanon-(2) vom Schmelzp. 131—132° schmilzt bei 124—126°, ebenso wie die Mischung beider synthetischer Derivate, ergibt also eine deutliche Erniedrigung.

Oxydation von Acetyl-γ-sitosterin.

2 Ansätze von je 8 g Acetyl-γ-sitosterin (Schmelzp. 142—143°, $[\alpha]_D^{23} = -\,45{,}05^0$ in 3,8-proc. Chloroformlösung) wurden in der S. 67 beschriebenen Weise oxydiert. Das fast neutralisierte Destillat wird nochmal destilliert, dieses Destillat mit Äther ausgeschüttelt, der Äther mit Wasser mehrfach ausgezogen und aus diesen wäßrigen Lösungen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin *Aceton-2,4-dinitrophenylhydrazon* erhalten, das nach mehrfacher Umkrystallisation aus Methanol bei 125—126° schmilzt und mit notorischem Aceton-dinitrophenyl-hydrazon vom gleichen Schmelzpunkt keine Erniedrigung gibt.

Ber. N 23,53 Gef. N 23,70.

Die von Aceton befreite Ätherlösung wird mit K_2CO_3 getrocknet und der Äther bei gewöhnlichem Druck abgedampft. Zwischen 40—62° gehen bei 12 mm 100 mg farbloses Öl über, die in 1 ccm Äther gelöst, $-\,0{,}12^0$ drehen (0,5 dm); $[\alpha]_D^{21} = -\,2{,}4^0$ ($\pm\,0{,}4^0$). Nach Verdampfen des Äthers wird in 0,5 ccm Pyridin mit 100 mg Semicarbazid-HCl und 1 Tropfen Wasser versetzt und auf dem Wasserbad einige Zeit erhitzt, danach mit Wasser verdünnt und am nächsten Tag abfiltriert. 25,2 mg, Schmelzp. 122—127°. Nach 2-maliger Umkrystallisation aus Benzol–Petroläther schmilzt das *Semicarbazon* (8 mg) bei 140—142° (Mikroschmelzpunkt nach Kofler). Eine weitere Umkrystallisation läßt den Schmelzpunkt unverändert.

$C_{11}H_{23}ON_3$ (213) Ber. N 19,72 Gef. N 20,56, 20,35.

Herrn Losem danken wir für seine Mithilfe bei der Reinigung der Sterine.

Synthesen in der Naphtalingruppe. IV.

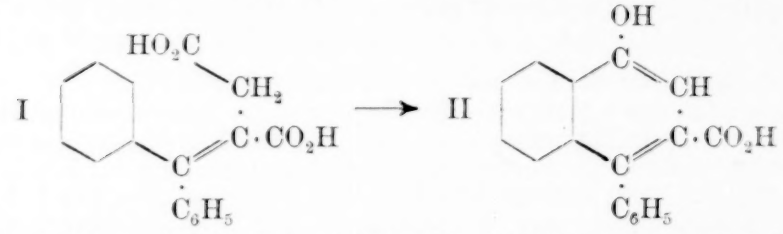
Cyclisierung der Phenyl-benzyl-brenzweinsäure [(1,2-Diphenyl-äthyl)-bernsteinsäure];

von *Walther Borsche* und *Friedrich Sinn*[1]).

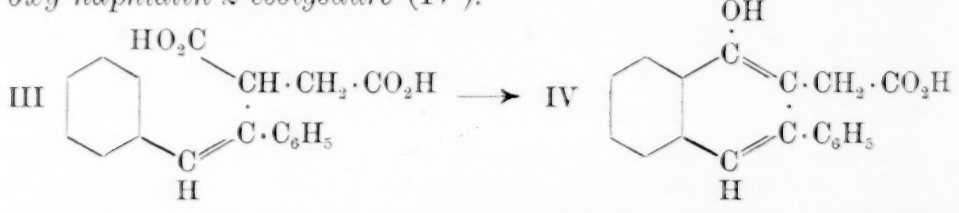
[Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Frankfurt a. M.]

(Eingelaufen am 5. Juli 1943.)

In der I. Mitteilung dieser Reihe hat der eine von uns über die Synthese von 1-Aryl-4-oxy-naphtalin-2-carbonsäuren (II) aus γ,γ-Diaryl-itaconsäuren (I) berichtet[2]), die ihrerseits durch Kondensation von Diaryl-ketonen mit Bernsteinsäure-ester entstehen[3]).



Wir haben inzwischen auch das Kondensationsprodukt aus Desoxybenzoin und Bernsteinsäure-ester, das von Stobbe und Russwurm gewonnen und als *Phenyl-benzyliden-brenzweinsäure* $C_{18}H_{16}O_4$ (III) erkannt worden ist[4]), zu derartigen Synthesen herangezogen. Seine Cyclisierung müßte je nach seinem bisher noch unbekannten räumlichen Bau und den Versuchsbedingungen eine ganze Anzahl verschiedener Stoffe liefern, z. B. eine *3-Phenyl-1-oxy-naphtalin-2-essigsäure* (*IV*).

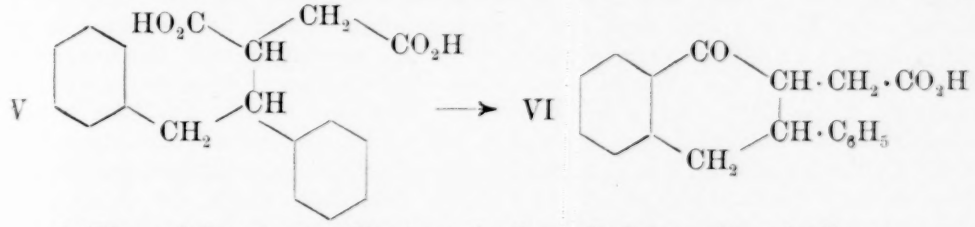


Ringschlußversuche in dieser Richtung führten aber bisher zu keinem befriedigenden Ergebnis. Es bildeten sich Stoffgemische, aus denen wir nur sehr geringe Mengen einheitlicher Verbindungen abscheiden konnten. Wir haben deshalb zunächst mit „*Phenyl-*

[1]) Vgl. dazu auch E. B. Knott, Über Cyclisierungsprodukte aus Diphenyl-itaconsäure, Phenyl-benzyliden-brenzweinsäure und Phenyl-benzyl-brenzweinsäure (Diss. Frankfurt a. M. 1937).

[2]) A. **526**, 1 (1936). [3]) Stobbe, A. **308**, 67 (1899). [4]) a. a. O.

benzyl-brenzweinsäure" $C_{18}H_{18}O_4$ (V) weitergearbeitet, die entgegen den Angaben von Stobbe[1]) aus Phenyl-benzyliden-brenzweinsäure (III) durch Reduktion mit Natriumamalgam oder katalytisch angeregtem Wasserstoff unschwer zu erhalten ist. In beiden Fällen bildet sich, wie vorauszusehen, ein *Isomerengemisch* [Racemat der aktiven Formen (+a, +b) + (−a, −b) und Racemat der Mesoformen (+a, −b) + (−a, +b)], aus dem sich aber eine Säure $C_{18}H_{18}O_4$ vom Schmelzp. 186—187° ohne besondere Mühe herausarbeiten läßt. Sie liefert mit Diazomethan einen öligen Dimethylester und durch mehrstündiges Kochen mit Acetylchlorid ein um 100° schmelzendes Anhydrid $C_{18}H_{16}O_3$, das durch Hydrolyse mit methanolischer Kalilauge wieder in *Phenyl-benzyl-brenzweinsäure vom Schmelzp. 186 bis 187°* zurückverwandelt wird. Anhydrisiert man sie dagegen durch Kochen mit Acetanhydrid und Natriumacetat, so bildet sich überwiegend ein Anhydrid $C_{18}H_{16}O_3$, das scharf bei 133—134° schmilzt und durch Alkali zu einer bei 151° schmelzenden Säure $C_{18}H_{18}O_4$ aufgespalten wird, die wir vorläufig als *iso-Phenyl-benzyl-brenzweinsäure* bezeichnen. Ihr Dimethylester krystallisiert gut und schmilzt bei 115,5°. Es liegt nahe, sie als das eine, die Säure vom Schmelzp. 186—187° als das andere der oben erwähnten Racemate anzusprechen[2]). Wir entschließen uns dazu aber nur mit allen Vorbehalten, da wir von der Einheitlichkeit der bei 186—187° schmelzenden Säure noch nicht restlos überzeugt sind. Jedenfalls lassen sich beide Säuren durch einmaligen Ringschluß in dieselbe bei 171° schmelzende γ-Ketonsäure $C_{18}H_{16}O_3$ überführen, die wir als *3-Phenyl-1-oxo-tetralin-2-essigsäure* (VI) betrachten, bis jetzt allerdings ohne exakten Beweis für die Richtigkeit dieser Formulierung.

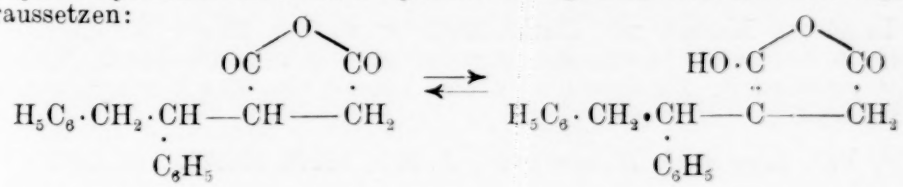


3-Phenyl-1-oxo-tetralin-2-essigsäure haben wir erhalten

1. aus Phenyl-benzyl-brenzweinsäure durch Cyclisierung mit Schwefelsäure in Äther bei 0°; aus dem Chlorid der Säure durch

[1]) a. a. O., S. 80.

[2]) Der Übergang der bei 186—187° schmelzenden Säure in die iso-Säure vom Schmelzp. 151° würde dann eine durch vorübergehende Enolisierung des Phenyl-benzyl-brenzweinsäure-anhydrids ermöglichte räumliche Umlagerung voraussetzen:



$AlCl_3$ neben einem bei 204—205° schmelzenden Isomeren; aus dem um 100° schmelzenden Anhydrid der Säure durch $AlCl_3$ neben einem bei 142—145° schmelzenden Isomeren.

2. aus dem bei 134° schmelzenden Anhydrid der iso-Phenyl-benzyl-brenzweinsäure durch $AlCl_3$.

3. aus dem nicht erstarrenden Anteil der rohen Phenyl-benzyl-brenzweinsäure durch Cyclisierung mit Schwefelsäure in Äther bei 0°.

Der vorteilhafteste Weg zu ihrer Darstellung führt nach unseren Erfahrungen über Phenyl-benzyl-brenzweinsäurechlorid (Ausbeute aus reiner Säure vom Schmelzp. 186—187° 65—70 Proc. d. Th. Man wird aber vermutlich das Rohprodukt von der Hydrierung der Phenyl-benzyliden-brenzweinsäure mit ähnlich gutem Erfolg als Ausgangsmaterial benutzen können).

Als Ketonsäure haben wir sie durch ihr *Oxim* und das *Dinitrophenyl-hydrazon ihres Methylesters* charakterisiert, als γ-Ketonsäure durch ihr Verhalten gegen Hydrazin, mit dem sie sich sehr glatt zu einem *Tetrahydro-pyridazinon* vereinigt. Durch konzentrierte Schwefelsäure wird aus ihr schon bei Zimmertemperatur noch einmal Wasser abgespalten. In dem Reaktionsgemisch finden sich zwei Stoffe $C_{18}H_{14}O_2$, in denen, falls das Ausgangsmaterial wirklich gemäß VI zu formulieren ist, *teilhydrierte Abkömmlinge des 1,2-Benzanthracens bzw. des 2,3-Benzphenanthrens* vorliegen müssen. Wir haben sie wegen des Krieges noch nicht näher untersuchen können.

Der eine von ihnen schmilzt oberhalb 130°, der andere in geringerer Menge anfallende um 200°. Beide reagieren mit Dinitrophenyl-hydrazin, auch wenn es im Überschuß vorhanden ist, nur unter Bildung von Monohydrazonen, die bei 230—231° bzw. bei 271° schmelzen. Sie sind vermutlich identisch mit den beiden bei 142,5° und bei 210° schmelzenden Stoffen gleicher Zusammensetzung, die Knott aus dem nicht erstarrenden Anteil der rohen Phenyl-benzyl-brenzweinsäure durch Cyclisierung mit konzentrierter Schwefelsäure gewonnen hat und die ebenfalls nur Mono-dinitro-phenyl-hydrazone mit den Schmelzp. 238—239° und 273° lieferten. Dagegen haben die Stoffe vom Schmelzp. 204—205° und vom Schmelzp. 142—145°, die wir als Nebenprodukte bei der Cyclisierung des Phenyl-benzyl-brenzweinsäure-chlorids und des Phenyl-benzyl-brenzweinsäure-anhydrids mit $AlCl_3$ erhielten, trotz der Lage ihrer Schmelzpunkte bei den im Schöllerschen Laboratorium in Berlin ausgeführten C,H-Bestimmungen scharf auf die Formel $C_{18}H_{16}O_3$ stimmende Werte ergeben und unterscheiden sich auch durch ihre Sodalöslichkeit von den Cyclisierungsprodukten der „Phenyl-tetralon-essigsäure".

Beschreibung der Versuche.

γ-Phenyl-γ-benzyliden-brenzweinsäure[1]).

In einem Kolben mit Rückflußkühler werden 23 g Natriumdraht in 250 ccm Äther durch 24-stündige Einwirkung von 46 g Alkohol in Natriumäthylat verwandelt. Zu diesem wird eine Lösung von 98 g Desoxybenzoin in

[1]) Vgl. dazu auch Russwurm, A. 308, 156ff. (1899).

89 g Bernsteinsäure-diäthylester langsam unter Umschütteln getropft. Dabei gerät der Äther allmählich ins Sieden. Nachdem das gesamte Gemisch eingetragen ist, wird er abdestilliert und der dunkelbraune Rückstand in viel Wasser gelöst. Der Lösung entzieht man durch Ausäthern erst die neutralen Bestandteile (etwa 20 g Desoxybenzoin), darauf nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure die Säuren (etwa 130 g). Sie werden durch halbtägiges Kochen mit 400 ccm Alkohol + 25 ccm Schwefelsäure verestert und danach durch Destillation i. V. in Bernsteinsäure-diäthylester (Siedep.$_{14}$ 106—110°) und Phenyl-benzyliden-brenzweinsäure-diäthylester (Siedep.$_{14}$ 244—248°) zerlegt[1]). Letzterer bildet ein gelbliches, schwerflüssiges Öl, das unverdünnt grün, in alkoholischer Lösung stark blau fluoresziert. Ausbeute 90—95 g.

Zur Verseifung werden 35 g des Esters (0,1 Mol) in 175 ccm Methanol 4 Stunden mit 75 ccm 20-proc. Kalilauge gekocht. Beim Aufarbeiten bekommt man die Säure als gelbes, zähflüssiges Öl, das erst bei längerem Aufbewahren erstarrt. Aus Benzol krystallisiert sie übereinstimmend mit den Angaben von Russwurm mit einem Mol des Lösungsmittels in farblosen Nadeln vom Schmelzp. 110°.

γ-Phenyl-γ-benzyl-brenzweinsäure.

a) *Durch Hydrierung mit Natrium-amalgam*[2]): 9 g der ungesättigten Säure (0,03 Mol) werden in 100 ccm 1 n-Natronlauge gelöst. In die Lösung werden auf dem siedenden Wasserbad unter Einleiten von Kohlendioxyd im Lauf eines Tages 200 g 3-proc. Natriumamalgam eingetragen. Dann wird mit Wasser verdünnt, schwefelsauer gemacht und mit Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Entäthern bleibt die rohe Phenyl-benzyl-brenzweinsäure als zähflüssiges, von Kryställchen durchsetztes Harz zurück. Es wird mit etwas Äther verrieben und 24 Stunden im Eisschrank verwahrt. Die danach ausgeschiedenen Krystalle (2,5—3,5 g) schmelzen roh bei 183—185°. Die Mutterlaugen davon hinterlassen beim Eindampfen ein Öl, das wir ohne weitere Reinigung auf Phenyl-tetralon-essigsäure verarbeitet haben.

b) *Durch katalytische Hydrierung*: Man verdünnt 17,6 g Phenyl-benzyliden-brenzweinsäure-diäthylester (0,05 Mol) mit 50 ccm Alkohol und hydriert mit einem Katalysator aus 0,2 g Tierkohle und 10 ccm 1-proc. Palladiumchlorürlösung, bis — im Verlauf eines Tages — die berechnete Menge Wasserstoff angelagert ist. Danach wird filtriert, mit 40 g Kalilauge 1 : 1 versetzt und durch halbtägiges Kochen auf dem Wasserbad verseift. Auch in diesem Fall bleibt die hydrierte Säure beim Entäthern als öldurchtränkter Krystallkuchen zurück. Wie unter a) weiter behandelt, liefert er neben dem flüssigen Isomerengemisch etwa 9,5 g fester Phenyl-benzyl-brenzweinsäure vom Schmelzp. 180 bis 185°.

Gereinigt wird die Rohsäure am besten, indem man sie mit Äther aus der Hülse extrahiert. Man erhält sie so in derben, farblosen Krystallen, aus Aceton + Wasser in fettglänzenden Nädelchen vom Schmelzp. 186—187°. Sie löst sich leicht in Methanol, Eisessig, Essigester, Aceton, schwer in Äther, Benzol, Ligroin.

$C_{18}H_{18}O_4$	Ber.	C 72,48	H 6,04
	Gef.	„ 72,19	„ 6,07 .

Der *Dimethylester* der Säure (aus ihrer Lösung in Aceton durch ätherische Diazomethanlösung) ist ein farbloses Öl, das auch nach einem halben Jahr noch keine Ansätze zur Krystallisation zeigte.

---

[1]) Soll der Ester katalytisch hydriert werden, so darf er bei der Destillation nicht mit Kautschuk in Berührung kommen.

[2]) Diss. Knott, S. 44.

Phenyl-benzyl-brenzweinsäure-anhydrid.

6 g Säure (0,02 Mol) werden 3 Stunden mit 18 ccm Acetylchlorid gekocht. Sie gehen dabei unter Chlorwasserstoffentwicklung allmählich in Lösung. Danach wird i. V. eingedampft, der ölige Rückstand durch Verreiben mit Äther zum Erstarren gebracht und aus Äther umkrystallisiert (Extraktion aus der Hülse). Man erhält ihn dadurch in farblosen, derben, zu größeren Aggregaten vereinigten Prismen (Ausbeute 4,5 g), durch mehrfaches Umlösen aus Ligroin in gebüschelten Nadeln vom Schmelzp. 102—103°.

$C_{18}H_{16}O_3$ Ber. C 77,10 H 5,75 Gef. C 77,10 H 5,80.

0,5 g dieses Anhydrids wurden in 5 ccm Methanol mit 3 ccm 5-proc. methanolischer Kalilauge 4 Stunden erwärmt, danach zur Trockne gedampft. Aus der wäßrigen Lösung des Rückstandes fällte Schwefelsäure 0,62 g Phenyl-benzyl-brenzweinsäure; Schmelzpunkt nach dem Umkrystallisieren aus Äther 186—187°.

iso-Phenyl-benzyl-brenzweinsäure-anhydrid.

6 g Phenyl-benzyl-brenzweinsäure werden 3 Stunden mit 24 ccm Acetanhydrid und 2,4 g wasserfreiem Natriumacetat gekocht. Nach dem Eindampfen i. V. wird der Rückstand mit Wasser ausgezogen, in Methylenchlorid gelöst, mit sehr verdünnter Sodalösung gewaschen und über Chlorcalcium getrocknet. Nach dem Abtreiben des Methylenchlorids hinterbleibt ein braunes Öl (5,6 g), das nach dem Verreiben mit etwas Äther großenteils fest wird. Die ausgeschiedenen Krystalle (2,9 g) verwandeln sich beim Umlösen aus Äther in farblose, derbe Prismen vom Schmelzp. 133—134°, die sich i. Hochv. unzersetzt verflüchtigen.

$C_{18}H_{16}O_3$ Ber. C 77,10 H 5,75 Gef. C 76,92 H 5,84.

iso-Phenyl-benzyl-brenzweinsäure.

2,8 g des bei 133—134° schmelzenden Anhydrids (0,01 Mol) werden durch halbstündiges Kochen mit 70 ccm Methanol und 21 ccm 5-proc. methanolischer Natronlauge hydratisiert und wie vorher aufgearbeitet. Die Rohsäure, ein kaum gefärbtes Öl, erstarrt beim Verreiben mit Schwefelkohlenstoff. Nach dem Umkrystallisieren daraus schmilzt sie bei 150—151°. Sie löst sich sehr leicht in Alkohol, Äther, Aceton und Eisessig, schwerer in Hexan, Petroläther und Benzol. Aus letzterem krystallisiert sie in farblosen Nadeln mit einem Mol des Lösungsmittels, das sie bei 96° unter Aufschäumen abgeben. Die Schmelze erstarrt dann wieder und schmilzt erneut bei 151°.

24,7 mg Subst. verloren bei 100° 5,3 mg Benzol.

$C_{18}H_{18}O_4 + C_6H_6$ Ber. C_6H_6 20,74 Gef. C_6H_6 21,46.

$C_{18}H_{18}O_4$ Ber. C 72,48 H 6,04 Gef. C 72,50 H 6,12.

Durch mehrstündiges Kochen mit der 5-fachen Menge Acetylchlorid wird die Säure ganz glatt wieder in ihr bei 133—134° schmelzendes Anhydrid verwandelt.

iso-Phenyl-benzyl-brenzweinsäure-dimethylester entsteht aus der Säure durch Diazomethan oder aus ihrem Anhydrid (0,28 g) durch mehrstündiges Kochen mit Methanol (10 ccm) und rauchender Salzsäure (0,5 ccm). Durch Wasser wird er daraus als schnell erstarrendes Öl gefällt, das im Äther in farblosen Blättchen oder Prismen vom Schmelzp. 114,5—115,5° krystallisiert.

$C_{20}H_{22}O_4$ Ber. C 73,58 H 6,80 Gef. C 73,60 H 6,79.

3-Phenyl-1-oxo-tetralin-2-essigsäure.

a) *Durch Cyclisierung von Phenyl-benzyl-brenzweinsäure mit Schwefelsäure.* 2 g der Säure werden in 150 ccm Äther gelöst. Die Lösung wird auf etwa 25 ccm eingeengt und, bevor die Säure wieder auszukrystallisieren beginnt, in 50 ccm eiskalte konz. Schwefelsäure eingerührt, 16 Stunden im Eisschrank verwahrt und danach durch Eintragen in Eiswasser usw. aufgearbeitet. Man erhält so ein Gemisch von Phenyl-tetralon-essigsäure und unverändertem Ausgangsmaterial, dem man erstere durch Auskochen mit Benzol entzieht.

Nach demselben Verfahren haben wir den nicht erstarrenden Anteil der rohen Phenylbenzyl-brenzweinsäure auf Phenyl-tetralon-essigsäure verarbeitet. 6 g davon werden mit 20 ccm Äther verdünnt und dann langsam unter gutem Rühren in 60 ccm auf 0° abgekühlte Schwefelsäure getropft. Die dunkelbraune Lösung wird nach 16-stündigem Stehen im Eisschrank auf Eis gegossen, das dadurch gefällte braune Harz in Äther aufgenommen und durch Waschen mit sehr verdünnter Natronlauge in neutrale (0,25 g) und saure (4,8 g) Anteile zerlegt. Letztere erstarren nach dem Trocknen und Abtreiben des Äthers zu einem Krystallmagma, das nach dem Auswaschen mit etwas kaltem Äther 3 g Phenyl-tetralon-essigsäure hinterläßt. Sie schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Benzol bei 169—171°, das daraus gewonnene Oxim bei 149—151° unter Blaufärbung.

b) *Durch Cyclisierung von Phenyl-benzyl-brenzweinsäure-chlorid mit $AlCl_3$*: Das ölige Rohchlorid aus 6 g der Säure und 18 ccm Thionylchlorid wird in 50 ccm Nitrobenzol gelöst, bei Zimmertemperatur allmählich mit 12 g gepulvertem $AlCl_3$ versetzt und nach dem Abklingen der ersten lebhaften Reaktion noch einige Stunden auf 50° erwärmt. Beim Aufarbeiten des Gemisches erhält man ein bräunliches krystallines Produkt, das sich ohne Rückstand in verdünnter Sodalauge löst. Die Lösung wird einen halben Tag mit Tierkohle gekocht. Nach dem Erkalten fällt Salzsäure daraus 5 g eines grauen Pulvers. Aus 60 ccm Benzol krystallisieren davon beim Erkalten 3,1 g Phenyl-tetralon-essigsäure vom Schmelzp. 167—170°, aus den Mutterlaugen nach dem Einengen weitere 0,6 g neben 0,22 g größerer brauner Krystallaggregate vom Schmelzp. 190—202°, die am besten durch Auslesen abgetrennt werden. Der Stoff löst sich in Benzol wesentlich schwerer als die mit ihm isomere Phenyl-tetralon-essigsäure. Er krystallisiert aus Alkohol in farblosen, derben, zum Teil zu Sternen vereinigten Nädelchen, die nach vorherigem Sintern bei 204—205° schmelzen.

$C_{18}H_{16}O_3$ Ber. C 77,10 H 5,75 Gef. C 77,25 H 5,78.

Er löst sich leicht und ohne eine Veränderung zu erleiden in Natriumcarbonatlauge und reagiert mit methanolischer Dinitrophenyl-hydrazinlösung augenblicklich unter Abscheidung eines voluminösen orangefarbenen Niederschlages.

c) *Durch Cyclisierung von Phenyl-benzyl-brenzweinsäure-anhydrid (Schmelzp. 96—103°) mit $AlCl_3$*: 2,8 g des Anhydrids (0,01 Mol) wurden in 12 ccm Nitrobenzol mit 2,8 g $AlCl_3$ behandelt. Das Reaktionsprodukt war ein gelbliches Öl, das sich bis auf einen kleinen Rest in Sodalauge löste. Es wurde nach dem Abtrennen des neutralen Anteils mit etwas Äther verdünnt, einige Tage sich selbst überlassen und hatte danach 2 g fester Säuren abgesetzt, die beim Umkrystallisieren aus Benzol als erste Fraktion 0,8 g ziemlich reiner Phenyl-tetralon-essigsäure (Schmelzp. 163—167°) ergaben, aus den Mutterlaugen bei freiwilligem Verdunsten weitere 0,19 g davon als feines Pulver neben 0,37 g größerer farbloser Tafeln von fast rechteckigem Umriß (Schmelzp. 133 bis 140°), die durch Auslesen abgesondert wurden. Die Phenyl-tetralon-essigsäure schmolz nach mehrfachem Umkrystallisieren bleibend bei 171°, das Oxim daraus bei 150—151° nach vorheriger Blaufärbung.

Die tief schmelzende Säure war ebenfalls ein Isomeres der Phenyl-tetralon-essigsäure, in Benzol jedoch erheblich leichter löslich als sie. Nach wiederholtem Umkrystallisieren daraus verbunden mit mechanischer Trennung der beiden Krystallarten schmolz es bei 142—145°.

$C_{18}H_{16}O_3$ Ber. C 77,10 H 5,75 Gef. C 77,04 H 5,64.

In Methanol gelöst, lieferte sie bei kurzem Aufkochen mit Dinitrophenylhydrazinlösung einen reichlichen Niederschlag orangeroter Kryställchen.

d) *Cyclisierung von iso-Phenyl-benzyl-brenzweinsäure-anhydrid* (*Schmelzp. 134°*) *mit* $AlCl_3$: 1,4 g des Anhydrids (0,005 Mol) in 10 ccm Nitrobenzol wurde mit 1,8 g $AlCl_3$ wie vorher umgesetzt, das Reaktionsprodukt mit Methylenchlorid aufgenommen und diesem die Säure (einheitliche Phenyltetralon-essigsäure) durch Ausschütteln mit sehr verdünnter Sodalösung entzogen. Aus den vereinigten Auszügen fällte Salzsäure 1,05 g davon. Sie schmolz nach einmaligem Umkrystallisieren bei 171°.

3-Phenyl-1-oxo-tetralin-2-essigsäure bildet nach dem Umkrystallisieren aus Aceton oder Benzol farblose Kryställchen vom Schmelzp. 171°. Sie löst sich leicht in Methanol, Eisessig, Essigester und Aceton, schwerer in Äther, Benzol oder Ligroin.

$C_{18}H_{16}O_3$ Ber. C 77,10 H 5,75 Gef. C 76,78; 77,25 H 5,78; 5,78.

Oxim: 0,28 g der Säure in 10 ccm 2n-Natronlauge werden mit 0,28 g Hydroxyl-amin-chlorhydrat einige Stunden auf dem Wasserbad erhitzt, danach mit 2n-Schwefelsäure gefällt. Der Niederschlag setzt sich aus verdünntem Alkohol in farblosen Kryställchen ab, die sich von etwa 135° ab bläuen und bei 151° schmelzen.

$C_{18}H_{17}O_3N$ Ber. N 4,75 Gef. N 4,59.

5-Phenyl-7,8-benzo-3-oxo-hexahydro-cinnolin: Aus einer Lösung von 0,56 g der Säure in 6 ccm Methanol scheidet es sich nach 3-stündigem Kochen mit 0,25 g Hydrazinhydrat beim Erkalten in großen, kugeligen Krystallaggregaten ab. Es ist unlöslich in Alkalilauge, schwer löslich in Petroläther, gut löslich in Eisessig, Essigester und Methanol. Aus letzterem krystallisiert es in farblosen Nädelchen vom Schmelzp. 191°. Ausbeute fast 100 Proc. d. Th.

$C_{18}H_{16}ON_2$ Ber. N 10,15 Gef. N 10,13.

Methylester: Aus der Säure durch Diazomethan. Farbloses Öl, das auch nach mehrwöchigem Stehen bei Zimmertemperatur nicht erstarrte. Sein *2,4-Dinitrophenyl-hydrazon* bildet sich bei halbtägigem Kochen der Säure oder ihres Methylesters mit einer Lösung von Dinitrophenyl-hydrazin in methanolischer Salzsäure, fällt erst beim Erkalten in roten Flocken aus und krystallisiert aus Chloroform + Methanol in rundlichen Vereinen feiner Nädelchen vom Schmelzp. 169—171°.

$C_{25}H_{22}O_6N_4$ Ber. N 11,82 Gef. N 12,02.

Cyclisierung: 2,8 g der Säure werden in kleinen Anteilen in 56 ccm eiskalter konz. Schwefelsäure eingerührt. Nachdem alles gelöst ist, läßt man 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, gießt dann auf Eis, nimmt die Fällung mit Methylenchlorid auf und wäscht mit sehr verdünnter Sodalösung. Nach dem Trocknen und Eindampfen hinterbleiben 2,5 g eines rötlichen Rückstandes. Durch Umkrystallisieren aus 200 ccm siedenden Methanols (Tierkohle!) gewinnt man aus ihm 0,5 g farbloser Kryställchen vom Schmelzp. 199 bis 203°. Die Mutterlaugen werden im N_2-Strom eingeengt (Tierkohle!), zunächst bis auf etwa 60 ccm und geben im ganzen 0,6—0,7 g farbloser Krystalle, die um 130° schmelzen. Beide Stoffe sind der Formel $C_{18}H_{14}O_2$ entsprechend zusammengesetzt.

Der *Stoff vom Schmelzp. 199—203°* wurde noch einmal aus Alkohol, danach 2-mal aus Ligroin (Siedep. 120°) umkrystallisiert und bildete danach mikroskopisch kleine, farblose Prismen mit zugespitzten Enden, die unverändert bei 199—203° schmolzen.

$C_{18}H_{14}O_2$ Ber. C 82,40 H 5,38 Gef. C 82,40 H 5,33 .

Mit Dinitrophenylhydrazin vereinigte er sich unter den üblichen Bedingungen zu einem *Mono-dinitrophenyl-hydrazon*, hellroten Blättchen, die nach dem Umkrystallisieren aus Chloroform + Methanol bei 271° (nach Dunkelfärbung ab 265°) schmolzen.

$C_{24}H_{18}O_5N_4$ Ber. N 12,67 Gef. N 12,82 .

Der *Stoff vom Schmelzpunkt um 130°* ist wesentlich leichter löslich als das hochschmelzende Isomere. Er wurde erst aus Ligroin, dann 2-mal aus Methanol umkrystallisiert und schied sich aus letzterem in mikroskopischen Sternchen ab, die aus nicht ganz einheitlichen farblosen Nadeln zusammengesetzt waren und von 131—135° schmolzen.

$C_{18}H_{14}O_2$ Ber. C 82,40 H 5,38 Gef. C 82,50 H 5,27 .

Sein *Mono-dinitrophenyl-hydrazon*, ein zinnoberrotes, leicht in Chloroform, schwer in Methanol lösliches Pulver, das sich nach mehrfachem Umkrystallisieren bei 230—231° zersetzte, lieferte in dieser Form noch einen etwas zu hohen Stickstoffwert.

$C_{24}H_{18}O_5N_4$ Ber. N 12,67 Gef. N 13,72 .

Knott hat aus 10 g öliger Phenyl-benzyl-brenzweinsäure durch Eintragen in 100 ccm Schwefelsäure bei Zimmertemperatur neben 6 g nicht krystallisierender Stoffe 0,8 g des hoch schmelzenden Isomeren (aus Methanol gelbliche Nadeln vom Schmelzp. 210°) und 2,1 g des tiefschmelzenden (aus Methanol farblose Platten vom Schmelzp. 142,5°) erhalten. Das Mono-dinitrophenylhydrazon des letzteren krystallisiert nach ihm aus Chloroform in roten Prismen vom Schmelzp. 238—239°.

$C_{24}H_{18}O_5N_4$ Ber. N 12,67 Gef. N 12,91 .

Über die Aceconitsäure;

von *Christoph Grundmann.*

[Aus dem Forschungslaboratorium der Henkel-Gruppe, Rodleben bei Dessau-Roßlau.]

(Eingelaufen am 30. Juli 1943.)

Im Jahre 1865 hat A. Baeyer in dieser Zeitschrift die Synthese einer Tricarbonsäure $C_6H_6O_6$ beschrieben[1]), die in unaufgeklärter Reaktion durch Behandlung von Bromessigsäureäthylester mit Natrium in der Hitze erhalten wurde. Er erkannte bereits, daß

[1]) A. **165**, 308 (1865).

diese Tricarbonsäure mit der gewöhnlichen (*trans*-) Aconitsäure isomer, aber nicht identisch ist und gab ihr den Namen *Aceconitsäure*. Baeyer mußte eine weitere Beschäftigung mit dieser Verbindung mit Rücksicht auf die gesundheitsschädigende Wirkung des Bromessigesters aufgeben. Späterhin haben S. Ruhemann und K. Orton[1]) die Vermutung geäußert, die Aceconitsäure sei die lange gesuchte *cis*-Aconitsäure (Maleïn-essigsäure). Die Entdeckung der wahren *cis*-Aconitsäure durch R. Malachowski und M. Maslowski[2]) zeigte aber die völlige Verschiedenheit der beiden Verbindungen.

Im Rahmen andersartig gerichteter Arbeiten interessierte mich die Herstellung von Polycarbonsäuren, ausgehend von einfachen aliphatischen Verbindungen. Die Nacharbeitung der ziemlich allgemein gehaltenen Baeyerschen Angaben führte unter den im Versuchsteil näher beschriebenen Arbeitsbedingungen zum Aceconitsäure-triäthylester in einer Ausbeute von 10 Proc. d. Th. berechnet auf angewandten Bromessigsäureäthylester. Bei Versuchen, an Stelle von Bromessigester Chloressigester zu verwenden, wurden schlechtere Ausbeuten an Aceconitsäure erhalten. Der zweimal i. V. destillierte Ester siedete einheitlich und lieferte bei der Verseifung annähernd die der Theorie entsprechende Menge Aceconitsäure. Die von Baeyer bei der Verseifung des rohen Esters erhaltene amorphe Säure (von ihm *Citracetsäure* genannt), dürfte nach meinen Erfahrungen keine einheitliche Substanz sein, mengenmäßig ist ihr Anteil — in der Aceconitsäure-esterfraktion wenigstens — gering (< 10 Proc.).

Die Aceconitsäure schmilzt bei 220—221° korr., die Analyse der freien Säure bestätigte die von Baeyer aus dem (unreinen) Triäthylester und dem Silbersalz abgeleitete Formel einer dreibasischen Säure $C_3H_3(COOH)_3$. Der Trimethylester schmilzt bei 56—57° korr. Charakteristisch für die Säure ist ferner das in Wasser sehr schwer lösliche Bariumsalz. Die Säure und ihr Methylester erwiesen sich als vollkommen beständig gegen Brom. Saure und alkalische Permangantlösung greifen in der Kälte gar nicht und in der Wärme nur sehr langsam an. Unter der Annahme der einfachen Molekulargröße ließ nach Kenntnis dieser Eigenschaften eine vergleichende Prüfung der Literatur die Identität der *Aceconitsäure* mit *trans-Cyclopropan 1,2,3-tricarbonsäure* als sehr wahrscheinlich erscheinen. Der Mischschmelzpunkt der Säure und des Trimethylesters bestätigte diese Annahme. Die Aceconitsäure dürfte mithin das erste synthetisch gewonnene Derivat des Cyclopropans gewesen sein.

---

[1]) B. **27**, 3457 (1894).
[2]) B. **61**, 2522 (1928).

Die Synthese der Aceconitsäure verläuft also nach folgender Bruttogleichung:

$$3\,BrCH_2 - CO_2C_2H_5 + 3\,Na = 3\,NaBr + 3\,H + C_2H_5O_2C{-}CH\begin{matrix}\diagup CH{-}CO_2C_2H_5\\ \\ \diagdown CH{-}CO_2{\cdot}C_2H_5\end{matrix}$$

Man kann sich diesen auffälligen Verlauf der Kondensation, bei der ja Wasserstoff abgespalten wird, vielleicht so vorstellen, daß sich in erster Phase intermediär die (Enol)-*Natriumverbindung* des *Bromessigsäureethylesters* $BrCH{=}C{-}OC_2H_5$ bildet, die alsdann
$\quad\quad\quad

Öle, aus denen sich *α-Brom-acetessigester* isolieren ließ, 10 g einer Fraktion Siedep.$_9$ 157—170° erhalten, aus der bei nochmaliger Destillation 8,2 g *Aceconitsäure-triäthylester* vom Siedep.$_{0,3}$ 122 bis 124° gewonnen werden.

8,0 g des obigen Triäthylesters werden mit 300 ccm einer kalt gesättigten wäßrigen Lösung von *Bariumhydroxyd* unter Rückfluß 3 Stunden gekocht. Nach kurzer Zeit scheidet sich schon in der Hitze das Bariumsalz als körnig krystalliner Niederschlag ab, der nach dem Erkalten abgesaugt und mit etwas Wasser gewaschen wird. Die Filtrate werden in der Hitze mit Kohlendioxyd gesättigt, vom Bariumcarbonat abfiltriert und i. V. auf 10—20 ccm eingeengt. Nach 2-tägigem Stehen haben sich weitere geringe Mengen Bariumsalz abgeschieden. Ausbeute insgesamt 11,2 g, entsprechend 92 Proc. d. Th.

8,5 g *Bariumsalz* werden in 500 ccm heißem Wasser teilweise gelöst und durch tropfenweise Zugabe von 2n-*Schwefelsäure* das Barium genau ausgefällt. Das Filtrat wird i. V. auf etwa 20 ccm eingeengt und schließlich im Vakuumexsiccator über Phosphorpentoxyd aufbewahrt, wobei es über Nacht in einen farblosen krystallinen Kuchen überging. Ausbeute 35 g. Zur Reinigung wurde die *Aceconitsäure* 2-mal aus Essigester–Benzin umkrystallisiert. Krystallwarzen. Schmelzp. 220—221°. Mischschmelzpunkt mit *trans-Cyclopropan 1,2,3-tricarbonsäure* 219—220° (korr.).

$C_6H_6O_6$ (174)	Ber.	C 41,4		H 3,5		Äquiv. 58,0
	Gef.	C 41,6	41,7	H 3,5	3,6	Äquiv. 57,7.

Trimethylester: 0,65 g *Aceconitsäure* werden in 50 ccm *Äther* suspendiert und mit einer aus 5 g *Nitrosomethylharnstoff* bereiteten ätherischen *Diazomethanlösung* versetzt. Nach Stehen über Nacht filtriert man von ausgeschiedenen Flocken, verdunstet den Äther und krystallisiert den Rückstand aus wäßrigem Methanol um. Schmelzp. 56—57° (korr.). Mischschmelzpunkt mit *trans-Cyclopropan 1,2,3-tricarbonsäure-trimethylester*: 56—57°.

Als 122 g (1 Mol) *Chloressigester* mit 23 g *Natrium* in der beschriebenen Weise umgesetzt wurden, zeigte es sich, daß die Reaktion viel heftiger als mit dem Bromkörper verlief, anfangs sogar unter Feuererscheinung. Erhalten wurden nur 4,4 g roher *Aceconitsäuretriäthylester* vom Siedep.$_{16}$ 142—190°.

(Abgeschlossen am 10. September 1943.)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, München; für den Anzeigenteil: Anton Burger, Berlin-Tempelhof — Verlag Chemie, G. m. b. H. (k. Geschäftsführer Ed. G. Kreuzhage), Berlin W 35, Woyrschstr. 37
Zur Zeit ist Anzeigen-Preisliste Nr. 3 gültig — Printed in Germany
Druck: Metzger & Wittig, Leipzig

Noch lieferbar:

J. C. POGGENDORFFS

Biographisch-literarisches Handwörterbuch

für Mathematik, Astronomie, Physik mit Geophysik, Chemie, Kristallographie und verwandte Wissensgebiete

Herausgegeben unter Mitwirkung der Preußischen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, der Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen, der Heidelberger Akademie der Wissenschaften, der Bayerischen Akademie der Wissenschaften zu München und der Akademie der Wissenschaften in Wien von der **Sächsischen Akademie der Wissenschaften zu Leipzig**

Band V: 1904—1922. Redigiert von P. Weinmeister. 1926. IV, 1423 Seiten. Lex.-8°. Brosch. RM 140.—

Band VI: 1923—1931. Redigiert von H. Stobbe. 4 Teile. Brosch. zus. RM 340.—

Teil I (A—E): 1936. LXXII, 696 Seiten. — Teil II (F—K): 1937. II, 742 Seiten. — Teil III (L—R): 1938. XL, 818 Seiten. — Teil IV (S—Z): 1940. VII, 719 Seiten.
Einzeln: Je Teil brosch. RM 85.—

In diesem Werke von internationaler Bedeutung sind die wichtigsten Lebensdaten der Gelehrten aller Länder auf den angegebenen Gebieten mit ihren sämtlichen wissenschaftlichen Arbeiten zu Einzelartikeln vereinigt

Ein Prospekt steht zur Verfügung!

VERLAG CHEMIE / BERLIN W 35

UNIVERSITY OF CALIFORNIA
JUN 3 0 1946
LIBRARY

JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

Herausgegeben

von

H. WIELAND

BAND 555, HEFT 2

Mit 6 Figuren im Text

Ausgegeben am 25. März 1944

VERLAG CHEMIE, G. m. b. H., BERLIN

Inhalt.

Seite

Hans Fischer und Ferdinand Baláž, Synthetische Versuche mit Mesophyllochlorin 81

Hans Fischer und Heinrich Pfeiffer, Purpurin 7-lacton-äthyläther, ein Allomerisationsprodukt von Chlorophyllid a. Mit 1 Figur im Text 94

Wilhelm Franke, Zur Kenntnis der sog. Glucose-oxydase. III. Mit 2 Figuren im Text 111

Georg Wittig und Günter Felletschin, Über Fluorenylide und die Stevenssche Umlagerung 133

Heinrich Wieland und Richard Liebig, Ergänzende Beiträge zur Kenntnis der Pteridine. Über die Pigmente der Schmetterlingsflügel. XIV. Mit 3 Figuren im Text 146

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung.

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die **Korrekturen rasch zu erledigen.** Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrags.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. **Methyl-naphtyl-keton,** nicht „Methylnaphtylketon".

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Die Wiedergabe der **Analysen** ist von Band 430 an in der Schreibweise festgelegt. Wenn für dieselbe Substanz mehrere Analysen gleicher Art gebracht werden, empfiehlt sich die Anordnung gemäß folgendem Beispiel: 0,1270, 0,1404, 0,1176 g Subst.: 0,2854, 0,3062, 0,2459 g Co_2, 0,0903, 0,1244 0,0990 g H_2O.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion.

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, München, Sophienstr. 9.

30 Sonderabzüge werden den Verfassern umsonst geliefert, eine größere Zahl unter Berechnung.

Abonnementspreis je Gruppe von 4 Bänden (z. B. 553—556 usw.) Inland und Ausland RM 40.—. Einzelne Bände (soweit noch lieferbar) RM. 11.—; Einzelhefte RM 4.—.

Copyright 1943 by Verlag Chemie, G. m. b. H., Berlin.

[Mitteilungen aus dem Organisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule München.]

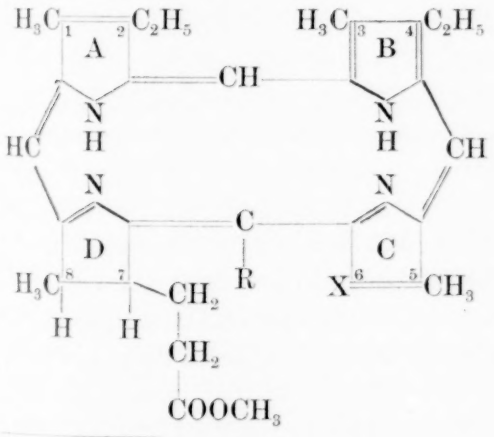
Synthetische Versuche mit Mesophyllochlorin;

von *Hans Fischer* und *Ferdinand Baláž*[1]).

(Eingelaufen am 6. August 1943.)

Vom Phylloporphyrin (I) ausgehend, haben wir die Synthese des Phyllins des Phäoporphyrins a_5 durchgeführt, dessen Dimethylester isomer ist mit Chlorophyllid a. Gäbe es eine Methode, den Äthylrest in 2-Stellung zur Vinylgruppe zu dehydrieren unter Versetzung der beiden Wasserstoffatome in Kern D mit Erhaltung des isocyclischen carbäthoxylierten Ringes, wäre die Synthese des Chlorophyllid a vollendet. Als Ausgangsmaterial für Phäoporphyrin a_5 diente Phylloporphyrin, das gleichfalls synthetisch zugänglich ist; somit ist die Totalsynthese des wichtigsten Chlorophyllporphyrins erfolgt[2]). Vom Phäoporphyrin a_5 aus die Synthese des Mesophäophorbids anzugehen, ist seit längerer Zeit in Bearbeitung. Mitteilungen hierüber erfolgen demnächst.

Phylloporphyrin konnte in inaktives Mesophyllochlorin (II) übergeführt werden und dieses in Purpurin 3 (III). Beide Körper kommen daher ebenfalls als Ausgangsmaterial für weitere synthetische Versuche in Frage und wir berichten hier über Versuche mit optisch aktivem Mesophyllochlorin, und zwar mit dem Ester folgender Konstitution:



I R = CH_3, X = H, aber Porphyrin
II R = CH_3, X = H,
III R = CHO, X = H,
IV R = CH_2COOCH_3, X = H,
V R = CH_3, X = CN, aber Porphyrin
VI R = CH_3, X = Br
VII R = CH_2COOCH_3, X = Br
VIII R = CH_3, X = CN

[1]) 120. Mitteilung zur Kenntnis der Chlorophylle; 119. Mitteilung B. **75**, 1779 (1942).

[2]) H. Fischer, E. Stier u. W. Kanngießer, A. **543**, 258 (1940).

Während beim Phylloporphyrin (I) bei der Bromierung, Formylierung und Acetylierung[1]) einwandfrei Substitution in 6-Stellung erfolgt, war dies leider beim Phyllochlorin ohne Nebenreaktionen bis jetzt nicht durchführbar. Schon bei der Bromierung gelang es trotz vieler Bemühungen weder bei der freien Säure noch bei dem Ester, den Eintritt nur eines Bromatoms herbeizuführen; ein einigermaßen auffallendes Resultat, denn beim Meso-isochlorin e_4-dimethylester (IV), der auch eine freie 6-Stellung besitzt, war trotz dieser bei der Bromierung in Äther die Einführung eines einzigen Bromatoms gelungen, allerdings in Kern D an Stelle eines der überzähligen Wasserstoffatome. Wieder ein markantes Beispiel, wie das Vorhandensein einer einzigen Carboxylgruppe die Reaktionsfähigkeit ändert, ebenso wie zwei überzählige Wasserstoffatome, wenn man Phylloporphyrin und Phyllochlorin vergleicht. Sowohl in Chloroform wie in Ätherlösung trat bei der Bromierung von II je ein einheitliches Bromprodukt auf, die durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt sich als identisch erwiesen und bei der Analyse gut stimmende Zahlen auf den Eintritt von 2 Bromatomen gaben. Mit methylalkoholischem Kali in Pyridin trat eine ähnliche Reaktion ein, wie vor kurzem[2]) beschrieben. Das Reaktionsprodukt muß noch eingehend untersucht werden. Glücklicherweise war bei obigem Dibrom-phyllochlorin die Reaktionsfähigkeit der beiden Bromatome nicht gleichartig, denn bei der Umsetzung mit Kupfercyanür in siedendem Chinolin konnte sowohl ein Mono- wie ein Dicyanderivat erhalten werden. Beide krystallisierten gut, waren halogenfrei, hatten scharfe Schmelzpunkte und gaben im Mischschmelzpunkt Depression. Die Analyse gab jeweilig gut stimmende Zahlen. Bei der Umsetzung mit Kupfercyanür ist also neben dem Dicyanderivat auch ein Monocyankörper entstanden durch Ersatz des zweiten Bromatoms durch Wasserstoff; denn auch der Monocyankörper war halogenfrei. Spektroskopisch unterscheiden sich die beiden Cyankörper erwartungsgemäß sehr scharf, indem beide Körper zwar den gleichen Absorptionstyp besitzen, aber schon die Lösungsfarbe verschieden ist. Der Dicyankörper erinnert in der grauvioletten Farbe an den Purpurintyp, während der Monocyankörper graugrün ist, also noch Chlorintyp besitzt. Spektroskopisch sind die drei ersten Banden beim Dicyankörper um 10 mμ nach Rot verschoben.

Leider stieß die Verseifung beider Cyankörper zu Carbonsäuren auf große Schwierigkeiten. Die Konstitution des Monocyankörpers konnte eindeutig ermittelt werden. Der Cyanrest sitzt in der 6-Stellung, denn mit Hilfe von Jodwasserstoff–Eisessig gelang die

[1]) H. Fischer u. H. Orth, Die Chemie des Pyrrols, Bd. II/1, S. 360.
[2]) H. Fischer, H. Kellermann u. F. Baláž, B. **75**, 1787 (1942).

Überführung in schön krystallisierten *6-Cyan-phylloporphyrin-ester* (V), den wir bereits früher beschrieben haben[1]). Auch für Dibromphyllochlorin war damit die Stellung eines Bromatoms in 6-Stellung bewiesen, für das zweite Bromatom kam die γ-Methylgruppe wie Kern D in Frage, eventuell auch eine der die Pyrrolkerne verbindenden Methingruppen. Letztere Annahme war auf Grund der spektroskopischen Erscheinung unwahrscheinlich. Mit Hilfe der vor kurzem beschriebenen Entbromungsmethode durch Hydrochinon in Eisessig[2]) trat beim Dibromphyllochlorin Ersatz eines Bromatoms durch Wasserstoff ein und es entstand *6-Brom-mesophyllochlorin* (VI), wie durch Umsetzung mit Kupfercyanür in Chinolin bewiesen werden konnte. Es entstand derselbe 6-Cyankörper, der aus dem Dibrom-mesophyllochlorin mit Kupfercyanür erhalten worden war. Krystallform und Mischschmelzpunkt waren identisch, ebenso bestand spektroskopische Übereinstimmung, auch die Drehung war praktisch identisch. Demgemäß sitzt auch in dem Monobrom-mesophyllochlorin das Bromatom in 6-Stellung. Der direkte Beweis, etwa durch Jodwasserstoffabbau, gelang nicht eindeutig, das Chlorin war außerordentlich widerstandsfähig und selbst bei 30 Minuten langer Behandlung waren nur Spuren von Phylloporphyrin nachweisbar. Ebenso gelang nicht die Überführung in 6-Bromphylloporphyrin mit Hilfe von Cu-Acetat–Eisessig–Luft. Trotzdem konnte ein neuer eindeutiger Beweis für die 6-Stellung des Broms erbracht werden, und zwar durch Überführung von 6-Brom-meso-isochlorin e_4-dimethylester (VII)[1]) in VI durch Einwirkung von 25-proc. Salzsäure und Brenzreaktion. Hierbei konnte 6-Brommesophyllochlorin-ester (VI) neben 6-Bromphylloporphyrin eindeutig nachgewiesen werden. Bemerkenswerterweise ist also hier nun auf dem Umweg über das Isochlorin e_4-derivat die Isolierung des gebromten Phylloporphyrins gelungen.

Es lag nahe, rückwärts das 6-Cyan-mesophyllochlorin (VIII) zu synthetisieren mit Hilfe der Amylatmethode[3]). Zu diesem Zweck gewannen wir das 6-Cyanphylloporphyrin-ester-hämin, das prachtvoll krystallisierte, bei dem jedoch die Hydrierung nicht gelang, obwohl nach der spektroskopischen Erscheinung ein Perhydrokörper als Zwischenprodukt auftrat. Als einziges krystallisiertes Produkt konnte 6-Cyan-phylloporphyrin (V) isoliert werden. Der negative Substituent verhindert also die Hydrierung zum Chlorin, wenn er zu fest gebunden ist, wie dies z. B. bei Brom und Carboxyl nicht der Fall ist, wie auch nachfolgende Versuche zeigen.

[1]) H. Fischer u. H. Orth, Die Chemie des Pyrrols, Bd. II/1, S. 316.
[2]) Vgl. Anm. 2, S. 82.
[3]) H. Fischer u. J. H. Helberger, A. **471**, 285 (1929).

Rhodoporphyrin-hämin wurde in der eben angeführten Weise behandelt. Es entsteht ein Chlorin, dessen Spektrum in der 5. Bande gegen analytisches Mesopyrrochlorin nach Rot verschoben ist[1]). Es war also Decarboxylierung eingetreten. Derselbe Versuch mit 6-Brom-phylloporphyrin-hämin liefert Mesophyllochlorin, spektroskopisch identisch mit dem analytischen Produkt. Hier ist also das Brom durch Wasserstoff ersetzt worden unter Hydrierung von Kern D.

Die bisherigen Versuche sind sämtlich mit Mesophyllochlorin durchgeführt. Wir beschreiben jetzt noch einige mit Phyllochlorin, das also noch die intakte Vinylgruppe des Chlorophylls enthält, und es ist bemerkenswert, daß diese sich gegen Einwirkung von Silberoxyd in Pyridin als stabil erweist, wie aus den folgenden Versuchen hervorgeht in Bestätigung früherer Feststellungen[2]). Damals haben wir u. a. Chlorin e und Pyrophäophorbid a in Pyridin mit Silberoxyd in schön krystallisierte Dioxykörper übergeführt, bei denen entsprechend dem damaligen Stand der Konstitutionsaufklärung des Chlorophylls, die beiden Oxygruppen in Kern C angenommen waren. Diese Formeln müssen natürlich nun korrigiert werden. Es ist der Kern D in Betracht zu ziehen, wenn nicht Eintritt an den die Pyrrolkerne verbindenden Methingruppen erfolgt ist, eine Annahme, die man nicht gänzlich von der Hand weisen kann und auf die wir in einer der nächsten Mitteilungen eingehend zurückkommen werden.

Es wurde Phyllochlorinester mit Hilfe von Silberoxyd in Pyridin in ein schön krystallisiertes Dioxychlorin übergeführt, das bei der Analyse gut stimmende Zahlen auf den Eintritt von zwei Oxygruppen gab und spektroskopisch prinzipiell mit den früher beschriebenen Dioxychlorinen übereinstimmte, jedoch mit der üblichen, durch die Substituenten bedingten Verschiebung. Interessanterweise läßt sich der gleiche Körper aus Phyllochlorin mit peroxydhaltigem Äther erhalten und zwar in besserer Ausbeute als mit Silberoxyd. Ob die Methode allgemein für die Gewinnung der Dioxychlorine vorzuziehen ist, ist noch nicht geprüft. Die Intaktheit der Vinylgruppe wurde durch die positive Reaktion mit Diazoessigester nachgewiesen. Die Oxygruppen sitzen nicht stabil: schon beim Kochen mit Eisessig lassen sich die beiden Oxygruppen entziehen und Phyllochlorin-ester wird in relativ guter Ausbeute erhalten neben nicht umgesetzten Ausgangsmaterial. Diese leichte Reduzierbarkeit ist sehr auffällig und erweckt deshalb Bedenken über die Richtigkeit der Formulierung des Sitzes in Kern D. In einer späteren Abhandlung soll auf diese Fragen ausführlich eingegangen werden.

---

[1]) H. Fischer u. H. Orth, Die Chemie des Pyrrols, Bd. II/2, S. 151.
[2]) H. Fischer u. W. Lautsch, A. **528**, 248 (1937).

Bemerkenswerterweise wird bei der eben erwähnten Überführung des Dioxyphyllochlorinesters in Phyllochlorinester die Vinylgruppe nicht berührt. Um diese Tatsache sicherzustellen, stellten wir wiederum mit Silberoxyd den Dioxy-mesophyllochlorin-methylester dar, der einen Schmelzpunkt von 131° besitzt, während die Vinylverbindung ja bei 163° schmilzt. Der Mischschmelzpunkt lag bei 139—141°.

Oben haben wir schon auf die verschiedene Reaktionsfähigkeit des Phylloporphyrins und des Meso-phyllochlorins hingewiesen. Während die Acetylierung beim Phylloporphyrin ohne Schwierigkeit mit ausgezeichneter Ausbeute zum Mono-acetylphylloporphyrin allerdings auf dem Umweg über das Hämin geht[1]), ist in der Chlorinreihe beim Mesophyllochlorin, auch über das Eisenkomplexsalz, die Acetylierung mit Hilfe von Zinntetrabromid zwar ebenfalls möglich, aber nur mit 30-proc. Ausbeute. Es entsteht ein sehr schön krystallisierter Körper, dessen Analyse für einen Monoacetylkörper eindeutig spricht. Merkwürdigerweise tritt jedoch mit Hydroxylamin keine Oximverschiebung ein. Mit Jodwasserstoff–Eisessig konnte leicht Übergang in ein scheinbar neuartiges Porphyrin bewirkt werden. Mit methylalkoholischem Kali trat ebenfalls Übergang zum Porphyrin ein, das Pyrrotyp besaß, dessen Banden aber gegenüber Pyrroporphyrin stark zusammengedrängt schienen. Auch wurde bei der Enteisenung mit Schwefelsäure ein zweiter, schön krystallisierter Körper isoliert, dessen Konstitutionsaufklärung jedoch noch aussteht. Weitere Versuche müssen hier Klarheit bringen.

Versuche.

Dibrom-mesophyllochlorinester.

a) *In Chloroform.* 300 mg Meso-phyllochlorinester werden in 200 ccm trockenem Chloroform gelöst und mit 4 ccm einer 10-proc. Lösung von Brom in Eisessig versetzt. Nach 3 Stunden wird die giftgrüne Lösung mit einer 10-proc. Natriumthiosulfatlösung durchgeschüttelt, wobei die Farbe nach Rotbraun umschlägt. Man schüttelt mit Wasser, Natronlauge und wieder Wasser und trocknet die Chloroformlösung mit frisch geglühtem Natriumsulfat. Dann dampft man das Chloroform i. V. ab, nimmt mit Aceton auf und gießt in 3 Liter Äther, dem man durch Schütteln mit Wasser das Aceton wieder entzieht. Man zieht mit 5-proc. Salzsäure eine geringe Vorfraktion aus, mit 12-proc. Salzsäure das Hauptprodukt, überführt dieses in frischen Äther, verestert und dampft ab. Aus Äther–Petroläther Prismen vom Schmelzp. 157°. Ausbeute 180 mg.

[1]) H. Fischer u. H. Orth, Die Chemie des Pyrrols, Bd. II/1, S. 360.

Zur Analyse wurde 3-mal mit Äther aus der Hülse extrahiert und mit Petroläther zur Krystallisation gebracht.

3,038 mg Subst. (bei 90° i. Hochv. getr.): 0,89 ccm $n/_{100}$-$AgNO_3$.

$C_{33}H_{38}O_2N_4Br_2$ (682,16) Ber. Br 23,43 Gef. Br 23,41.

Spektrum in Pyridin–Äther:

I. 682,2—647,2; (664,7) II. Schatten bei 630,4; III. 618,5....611,2....604,1; IV. Schatten bei 560,1; V. 541,0—531,0; (536,0) VI. 514,5—492,6; (503,6) End-Abs. 436,0.

Reihenfolge der Intensitäten: I, VI, V, III, IV, II.

Derselbe Körper wird gebildet durch 30 Minuten langes Erhitzen mit Bromcyan in Eisessig bei 80°.

b) *In Äther.* 500 mg Meso-phyllochlorinester werden mit 30 ccm Äther aus der Hülse extrahiert und die Lösung in $2^1/_2$ Liter trocknen Äther gegossen. Man versetzt mit einer Lösung von 0,3 ccm Brom in 50 ccm Äther, schüttelt um und läßt 10 Minuten stehen, worauf man mit einer Lösung von 5 g Natriumthiosulfat durchschüttelt und nach mehrmaligem Waschen mit Wasser das Dibrom-mesophyllochlorin mit 15-proc. Salzsäure auszieht. Man arbeitet wie oben auf. Ausbeute 400 mg. Das Chlorin schmilzt bei 158°, der Mischschmelzpunkt mit Material obiger Darstellung zeigt keine Depression.

Die angegebene Art der Darstellung des Dibrom-mesophyllochlorinesters ist am bequemsten und schnellsten durchzuführen.

Einwirkung von methylalkoholischem Kali auf Dibrom-mesophyllochlorinester.

Eine spektroskopische Probe des Dibromkörpers wird in Pyridin gelöst und nach Zugabe von 30-proc. methylalkoholischem Kali 45 Minuten lang am siedenden Wasserbad erhitzt. Man treibt in Äther, entzieht mit 4-proc. Salzsäure ein nicht näher untersuchtes Porphyringemisch, mit 7-proc. Salzsäure die Hauptchlorinfraktion und treibt diese in frischen Äther.

Spektrum in Pyridin–Äther:

I. 672,7—640,3; (656,5) II. 608,1—591,6; (599,9) III. Schatten bei 551,5; IV. 533,4—528,6; (531,0) V. 512,3—484,9; (498,6) End-Abs. 435,0.

Reihenfolge der Intensitäten: I, V, IV, II, III.

Das Spektrum ist gegen das des Dioxy-mesophyllochlorins (S. 92) gespreizt.

6-Brom-phylloporphyrinester aus Dibrom-mesophyllochlorinester.

100 mg des Chlorins werden in 15 g siedendes Naphtalin eingetragen und 3 Minuten lang weiter zum Sieden erhitzt. Dann gießt man in 1 Liter Äther, entzieht das 6-Brom-phylloporphyrin mit 6-proc. Salzsäure und arbeitet über Äther auf. Nach Verestern und Eindampfen schmilzt das Porphyrin bei 221°. Mischschmelzpunkt mit Material anderer Darstellung (219°): 220°.

Mono-(VIII)- *und Dicyan-mesophyllochlorinester.*

380 mg Dibromchlorinester werden in 20 ccm Chinolin gelöst und mit 400 mg Kupfercyanür 15 Minuten zum Sieden erhitzt. Man gießt in Äther, entfernt Chinolin und Kupfercyanür durch Schütteln mit 7-proc. Salzsäure und dampft die mit Wasser gewaschene und trocken filtrierte Ätherlösung des Kupferkomplexsalzes zur Trockne ein. Den Rückstand löst man in 30 ccm Eisessig, versetzt mit 30 ccm konz. Salzsäure und treibt nach halbstündigem Stehen erneut in Äther. Nachdem der Eisessig durch Schütteln mit der eben notwendigen Menge Ammoniak entfernt ist, zieht man mit Salzsäure aus:

7—8-proc. Salzsäure: entzieht Meso-phyllochlorin,
12-proc. Salzsäure: entzieht Mono-cyan-mesophyllochlorin,
15-proc. Salzsäure: entzieht eine Zwischenfraktion und
18-proc. Salzsäure: Dicyan-mesophyllochlorin.

Der Farbstoff im Auszug mit 12-proc. Salzsäure wird in frischen Äther getrieben und eingeengt. Er krystallisiert aus Äther in Prismen von violettem Oberflächerglanz. Die Ätherfarbe ist graugrün mit lebhafter roter Fluorescenz. Schmelzp. 204°. Ausbeute 80 mg.

Zur Analyse wurde 2-mal mit Äther aus der Hülse extrahiert.

3,417 mg Subst. (bei 140° i. Hochv. getr.): 9,309 mg CO_2, 2,237 mg H_2O. — 3,251 mg Subst.: 0,368 ccm N_2 (21°, 722 mm). — 4,814 mg Subst.: 0,486 ccm $n/_{50}$ KSCN.

$C_{34}H_{39}O_2N_5$ (549,34)	Ber.	C 74,27	H 7,15	N 12,75	OCH_3	5,65
	Gef.	,, 74,30	,, 7,32	,, 12,49	,,	6,26.

Spektrum in Pyridin–Äther:

I. $\underbrace{670{,}8—637{,}2}_{654{,}0}$; Ia. 624,7 (sehr schwach); II. $\underbrace{607{,}7—591{,}7}_{599{,}7}$;
III. $\underbrace{556{,}5—546{,}4}_{551{,}5}$ IV. $\underbrace{533{,}0—522{,}5}_{527{,}8}$; V. $\underbrace{511{,}7—483{,}8}_{497{,}8}$; VI. Schatten bei 463,9.
End-Abs. 436,6.

Reihenfolge der Intensitäten: I, V, II, IV, III, Ia, VI.

In gleicher Weise wie oben wird der Farbstoff des Auszugs mit 18-proc. Salzsäure aufgearbeitet. Aus Äther Prismen vom Schmelzp. 226°. Ätherfarbe bei Tageslicht braunviolett mit roter Fluorescenz, im künstlichen Licht braun-grün. Ausbeute 70 mg.

Zur Analyse wurde 2-mal mit Aceton und 1-mal mit Äther aus der Hülse extrahiert.

$C_{35}H_{38}O_2N_6$ (574,34)	Ber.	C 73,13	H 6,67	N 14,63	OCH_3	5,40
	Gef.	,, 73,07	,, 7,36	,, 14,79	,,	5,28.

Spektrum in Pyridin–Aceton:

I. 686,3—650,6; 668,5 II. 618,6—603,3; 610,9 III. 565,5—556,8 (unscharf); 561,2

IV. 538,2—525,0; 531,6 V. 507,2—491,0; 499,1 VI. Schatten bei 468,4. End-Abs. 431,3.

Reihenfolge der Intensitäten: I, IV, V, II, III, VI.

Bei der Bromierung des Dinitrils in Chloroform tritt starke Rotverschiebung des Spektrums ein. Die nähere Untersuchung des Körpers ist im Gange.

6-Brom-mesophyllochlorinester (VI).

300 mg Dibromchlorin und 400 mg Hydrochinon werden zusammen in 50 ccm Eisessig 1 Stunde lang gekocht. Man gießt in Äther, entfernt den Eisessig mit Ammoniak und zieht das gebildete Mesophyllochlorin mit 8-proc. Salzsäure erschöpfend aus. Das 6-Brom-mesophyllochlorin wird mit 12-proc. Salzsäure ausgezogen. Die Auszüge mit 8-proc. Salzsäure werden wiederholt mit Äther ausgeschüttelt und dieser abermals mit 8-proc. Salzsäure von Mesophyllochlorin befreit. In denselben Äther überführt man den Farbstoff des Auszugs mit 12-proc. Salzsäure. Vollständige Entfernung des Mesophyllochlorins ist für Erzielung einer einwandfreien Krystallisation unerläßlich. Nach Verestern und Einengen krystallisiert die Substanz auf Zusatz von Methylalkohol in Nadeln vom Schmelzpunkt 162°.

Zur Analyse wurde 3-mal mit Aceton aus der Hülse extrahiert und mit Methylalkohol zur Krystallisation gebracht.

$C_{33}H_{39}O_2N_4Br$	Ber.	C 65,64	H 6,52	N 9,29	Br 13,25	OCH_3 5,14
(603,25)	Gef.	,, 65,41	,, 6,50	,, 9,43	,, 14,11	,, 5,44.

Spektrum in Pyridin–Äther:

I. 667,3—636,1; 651,8 II. Max. bei 622,5; III. 600,2; IIIa. 594,6; IV. Schatten bei 550,1; V. 522,5; VI. 510,1—480,0; 494,1 End-Abs. 434,4.

Reihenfolge der Intensitäten: I, VI, V, III, IIIa, IV, II.

6-Brom-mesophyllochlorin läßt sich mit Jodwasserstoff nicht zum entsprechenden Porphyrin abbauen. Nach 30 Minuten langem Erwärmen auf 60° waren nur Spuren von Phylloporphyrin nachzuweisen, der Rest war unverändertes Chlorin. Auch Versuche, durch Erhitzen in Eisessig unter Zusatz von Kupferacetat und Durchleiten von Luft, zum 6-Brom-phylloporphyrin zu gelangen, schlugen fehl. Es konnten nur ätherunlösliche Flocken beobachtet werden.

45 Minuten langes Erhitzen des Bromkörpers in Pyridin mit Silberacetat liefert einen braungefärbten Körper, dessen Spektrum gegen das des Ausgangsmaterials stark rot verschoben ist. Die Extraktionszahl beträgt 14.

Spektrum in Äther:

I. $\underbrace{680{,}0—649{,}7}_{664{,}8}$; II. Max. bei 632,5 (sehr schwach); III. $\underbrace{615{,}1—602{,}3}_{608{,}7}$;

IV. Schatten bei 559,4; V. $\underbrace{538{,}3—529{,}7}_{534{,}0}$; VI. $\underbrace{514{,}6—492{,}5}_{503{,}5}$; End-Abs. 436,6.

Reihenfolge der Intensitäten: I, VI, V, III, IV, II.

6-Brom-mesophyllochlorinester (VI) aus 6-Brom-meso-isochlorin e_4-dimethylester (VII)[1].

300 mg 6-Brom-meso-isochlorin e_4-diester werden in 50 ccm 25-proc. Salzsäure 6 Stunden lang auf dem siedenden Wasserbad verseift. Der Farbstoff wird in Äther getrieben, dieser gewaschen und abgedampft. Den Rückstand nimmt man mit 50 ccm Pyridin auf und erhitzt zum Zwecke der Decarboxylierung 8 Stunden unter Rückfluß zum Sieden. Die Pyridinlösung wird in Äther gegossen und mit 4-proc. Salzsäure Pyridin und 6-Brom-phylloporphyrin entzogen. Nach dem Neutralwaschen der ätherischen Lösung wird verestert, der 6-Brom-mesophyllochlorinester mit eisgekühlter 11-proc. Salzsäure in frischen Äther überführt und dieser abdestilliert. Nach der Veresterung wird der Rückstand mittels Aceton–Methylalkohols zur Krystallisation gebracht. Schmelzp. 160°, Mischschmelzpunkt mit Material aus Mesophyllochlorinester: 160°.

$C_{33}H_{39}O_2N_4Br$ (603,25) Ber. OCH_3 5,14 Gef. OCH_3 4,43.

Das Spektrum ist mit dem von 6-Brom-mesophyllochlorin identisch.

6-Cyan-mesophyllochlorinester (VIII) aus 6-Brom-mesophyllochlorinester (VI).

100 mg 6-Brom-mesophyllochlorin werden, wie oben beschrieben, mit Kupfercyanür in Chinolin während 15 Minuten umgesetzt. Das Nitril wird wie üblich aufgearbeitet und krystallisiert aus Äther in schräg abgeschnittenen Prismen vom Schmelzp. 205°. Mischschmelzpunkt mit Material anderer Darstellung (aus Dibrom-mesophyllochlorin): 204°.

Zur Analyse wurde 5-mal aus Äther umkrystallisiert.

$C_{34}H_{39}O_2N_5$ (549,3) Ber. N 12,74 Gef. N 12,43.

6-Cyan-phylloporphyrinester (V) aus 6-Cyan-mesophyllochlorinester (VIII).

50 mg 6-Cyan-mesophyllochlorinester werden in 50 ccm Eisessig unter Erwärmen gelöst und mit 0,5 ccm farbloser Jodwasserstoffsäure 7 Minuten lang auf 60° erhitzt. Dann gießt man in 100 ccm 10-proc. Natriumacetatlösung und treibt in 1 Liter Äther. Man

[1] Für die Ausführung des Versuchs danken wir Herrn Dr. Kellermann bestens.

entfernt den Eisessig durch Schütteln mit Ammoniak, das Jod mit Thiosulfatlösung, trocknet die ätherische Porphyrinlösung und versetzt sie zur Reoxydation eventuell noch vorhandener Leukoverbindungen mit einer Lösung von 1 g Ferrichlorid in 10 ccm Methylalkohol. Nach 10 Minuten wäscht man diese wieder mit Wasser aus, entzieht dem Äther das 6-Cyan-phylloporphyrin mit 7—8-proc. Salzsäure, treibt in frischen Äther und arbeitet wie üblich auf. Ausbeute 29 mg. Schmelzp. 258°. Mischschmelzpunkt mit Material anderer Darstellung[1]) (259°): 259°.

Zur Analyse wurde 1-mal mit Aceton aus der Hülse extrahiert und bei 100° i. V. getr.

$C_{34}H_{37}O_2N_5$ (547,33) Ber. N 12,80 Gef. N 12,22.

6-Cyan-phylloporphyrinester-hämin. Wird wie üblich dargestellt. Es krystallisiert fast sofort in sechseckigen Blättchen von sepiabrauner Farbe aus.

Zur Analyse wird es in der Hitze in wenig Pyridin gelöst und diese Lösung zu einer heißen Mischung von Eisessig, wenig konz. Natriumchloridlösung und einigen Tropfen konz. Salzsäure filtriert. Beim Erkalten erfolgt Abscheidung in glänzenden Krystallen, die bei 293° schmelzen und bei 100° i. Hochv. getr. wurden. Ausbeute quantitativ.

$C_{34}H_{35}O_3N_5FeCl$	Ber.	C 64,09	H 5,54	N 11,00	OCH_3 4,87	Fe 8,77
(636,6)	Gef.	,, 63,87	,, 5,02	,, 10,93	,, 5,62	,, 9,11.

Spektrum in Pyridin:

I. $\underbrace{535{,}0—609{,}4}_{622{,}2}$ (schwach); II. 587,5....570,8; End-Abs. 486,4.

Reihenfolge der Intensitäten: II, I.

Hämochromogenspektrum:

I. $\underbrace{576{,}9—564{,}3}_{570{,}6}$; II. $\underbrace{538{,}9—525{,}5}_{532{,}2}$; End-Abs. 500,0.

Reihenfolge der Intensitäten: I, II.

Versuch der Chlorindarstellung aus 6-Cyan-phylloporphyrinesterhämin.

200 mg des Hämins werden in 40 ccm Isoamylalkohol mit 3 g Natrium in Wasserstoffatmosphäre 30 Minuten lang erhitzt. Dann fügt man 15 ccm Alkohol und nach 15 Minuten 50 ccm 15-proc. Salzsäure zu, gießt in Äther und entzieht das blaurot gefärbte Perhydrochlorin mit 18-proc. Salzsäure. Man überführt dieses in Äther, dampft zur Trockne ein, nimmt mit Pyridin auf, versetzt mit 30-proc. methylalkoholischem Kali und leitet Luft durch. Aus dem Reaktionsgemisch läßt sich nur 6-Cyan-phylloporphyrin isolieren.

Dioxy-phyllochlorinester.

a) *Mit Silberoxyd.* 100 mg Phyllochlorin-methylester werden in 3 ccm Pyridin gelöst und 20 ccm Dioxan, 10 ccm Methylalkohol sowie methylalkoholfeuchtes Silberoxyd, das aus 0,5 g Silbernitrat

[1]) H. Fischer u. O. Laubereau, A. **535**, 30 (1938).

bereitet wurde, zugegeben. Das ganze wird 3 Tage lang intensiv geschüttelt. Dann filtriert man ab und versetzt das Filtrat mit 20 ccm konz. Salzsäure, um den gebildeten blaugefärbten Silberkomplex zu zerstören, was nach 15-minütigem Stehen der Fall ist. Dann fällt man gelöstes AgCl mit 50 ccm Wasser, saugt ab und überführt die im Filtrat befindlichen Farbstoffe in Äther. Mit 8-proc. Salzsäure entzieht man nun unverändertes Phyllochlorin und schüttelt dann ein paarmal mit 10-proc. Salzsäure durch, bis reines Dioxychlorin ausgezogen wird. Dieses extrahiert man mit 12-proc. Salzsäure, treibt in frischen Äther, verestert und dampft auf kleines Volumen ab. Setzt man nun etwas heißen Methylalkohol zu, so krystallisiert das Dioxychlorin in braunen, aus Prismen gebildeten Drusen aus. Schmelzp. 169°. Ätherfarbe rotbraun, Fluorescenz minimal. Ausbeute 20 Proc. Zur Analyse wurde 3-mal aus Äther–Methylalkohol umkrystallisiert.

4,667 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. getr.): 12,135 mg CO_2, 2,707 mg H_2O. — 4,267 mg Subst.: 0,379 ccm N_2 (26°, 722 mm). — 3,887 mg Subst.: 0,366 ccm n/50 KSCN.

$C_{33}H_{38}O_4N_4$ (554,33) Ber. C 71,44 H 6,91 N 10,11 OCH_3 5,59
Gef. „ 70,92 „ 6,49 „ 9,63 „ 5,49.

Die Substanz ist sehr schwer zu verbrennen.

Spektrum in Pyridin–Äther:

I. 682,0—648,9; (565,5) II. 615,8—602,2; (609,0) III. Schatten bei 560,6;
IV. 540,3—530,7; (535,5) V. 516,5—492,6; (504,6) End-Abs. 441,3.

Reihenfolge der Intensitäten: I, V, IV, II, III.

b) *Mit peroxydhaltigem Äther.* 300 mg Phyllochlorin werden in 10-proc. Salzsäure gelöst (zweckmäßig durch Ausschütteln einer ätherischen Lösung), mit peroxydhaltigem Äther durchgeschüttelt und über Nacht stehengelassen. Der Eintritt der Reaktion zeigt sich bald durch Grünfärbung der Salzsäure an. Man überführt durch Verdünnen in Äther, entzieht mit 7-proc. Salzsäure eine Vorfraktion und mit 12-proc. den Hauptanteil, den man in frischen Äther treibt und verestert. Aus Aceton–Methylalkohol zu Drusen verwachsene ungleichmäßig abgeschnittene Prismen vom Schmelzp. 163°. Mischschmelzpunkt mit Dioxy-phyllochlorinester 164°. Ausbeute 170 mg. Zur Analyse wurde 4-mal aus Aceton–Methylalkohol umkrystallisiert.

$C_{33}H_{38}O_4N_4$ (554,3) Ber. C 71,44 H 6,91 Gef. C 70,78 H 6,78.

Das Spektrum ist mit dem des Dioxy-phyllochlorinesters identisch. Mit Diazoessigester 10 Stunden am siedenden Wasserbad erhitzt, tritt eine deutliche Blauverschiebung des Spektrums ein. Beim 1-stündigen Kochen des Körpers in Eisessig tritt das Spektrum des Phyllochlorins auf.

Phyllochlorinester aus Dioxy-phyllochlorinester.

100 mg Dioxyphyllochlorinester werden in 20 ccm Eisessig gelöst und 2 Stunden lang gekocht. Nach Eingießen in Äther und

Entfernung des Eisessigs zieht man das gebildete Phyllochlorin mit 10—12-proc. Salzsäure aus und arbeitet wie üblich auf. Ausbeute 53 mg. Schmelzp. 188°. Mischschmelzpunkt mit Material anderer Darstellung[1]) vom Schmelzp. 189°: 188°.

Zur Analyse wurde 2-mal mit Äther aus der Hülse extrahiert und mit Methylalkohol zur Krystallisation gebracht.

$C_{33}H_{38}O_2N_4$ (522,3) Ber. C 75,82 H 7,33 Gef. C 75,68 H 7,73.

Das Spektrum ist mit dem von Material obiger Darstellung identisch.

Dioxy-mesophyllochlorinmethylester.

Dieser wird aus Mesophyllochlorin, wie beim Phyllochlorin angegeben, dargestellt. Ätherfarbe braungrün, Extraktionszahl 12. Krystallisiert aus Äther–Methylalkohol in grünbraunen Nadeln vom Schmelzp. 131°. Ausbeute 25 Proc. Zur Analyse wird 5-mal mit Äther aus der Hülse extrahiert, mit heißem Methylalkohol zur Krystallisation gebracht und bei 60° i. Hochv. getr.

$C_{33}H_{40}O_4N_4$ (556,3) Ber. C 71,18 H 7,25 Gef. C 71,03 H 6,79.

Spektrum in Pyridin–Äther:

I. 669,5—644,9; 657,2 II. 633,6....624,3; III. 612,3....604,4—597,4; Dublett

IV. Schatten bei 553,9; V. 534,1—528,9; 531,5 VI. 511,6—490,7; 501,2 End-Abs. 431,8

Reihenfolge der Intensitäten: I, VI, V, III, II, IV.

Durch Einwirkung von methylalkoholischer Zinkacetatlösung auf die Acetonlösung des Dioxychlorins entsteht ein blaugefärbtes Zinkkomplexsalz mit lebhafter Rotfluorescenz.

Spektrum in Äther:

I. 639,0—613,4; 626,2 II. 596,5—589,3; 592,9 III. 583,3—576,0; 579,7 IV. 521,9—513,5; 517,7

End-Abs. 340,0.

Reihenfolge der Intensitäten: I, IV, III, II.

Mit konz. Salzsäure läßt sich das Zink entfernen und es entsteht wieder das Dioxychlorin zurück.

Monoacetyl-mesophyllochlorinester.

300 mg Meso-phyllochlorin-ester-eisenkomplexsalz werden in 20 ccm Essigsäureanhydrid bis zur völligen Lösung erwärmt und nach dem Erkalten einige Spatelspitzen Zinntetrabromid zugegeben. Man schüttelt heftig, nach einigen Minuten stellen sich die ersten Anzeichen eines Farbumschlages nach Braun ein. Nach 15 Minuten gießt man in Eiswasser und zentrifugiert nach einigen Stunden den Niederschlag von Eisensalz und Zinnhydroxyd ab. Die Lösung wird abgesaugt und mit Ferroacetat–Salzsäure enteisent. Nach 10 Minuten treibt man in Äther, wäscht Eisessig und Eisensalze vollständig heraus, entfernt einen Porphyrinanteil mit 3-proc. Salzsäure, entnimmt das „Acetylchlorin" mit 10-proc. Salzsäure, treibt es durch Neutralisieren in frischen Äther und verestert. Hierauf engt man scharf ein, worauf sich das

[1]) H. Fischer u. F. Baláž, A. **553**, 175 (1942).

Chlorin in körnigen Aggregaten abscheidet. Diese werden abgesaugt und mit Methylalkohol gewaschen. Ausbeute 100 mg. Schmelzp. 148°. Mischschmelzpunkt mit Mesophyllochlorin-methylester vom Schmelzp. 149°: 137°, also eine erhebliche Depression.

Zur Analyse wird 3-mal mit Aceton aus der Hülse extrahiert, mit Methylalkohol gefällt und bei 80° i. Hochv. getr.

$C_{35}H_{42}O_3N_4$ (566,4) Ber. C 74,16 H 7,47 N 9,89
Gef. „ 74,09 „ 7,42 „ 10,30.

Spektrum in Pyridin–Äther:

I. $\underbrace{668{,}4—638{,}1}_{653{,}3}$; II. 621,3; III. $\underbrace{602{,}9—591{,}2}_{597{,}1}$; IV. $\underbrace{553{,}3—547{,}2}_{550{,}3}$; V. Max. bei 524,4; VI. $\underbrace{509{,}1—482{,}1}_{495{,}6}$; End-Abs. 432,7.

Reihenfolge: der Intensitäten I, VI, III, V, IV, II.

Das Spektrum ist gegen Mesophyllochlorin stark nach Rot verschoben. Nimmt man die Enteisenung nicht mit Ferroacetat–Salzsäure, sondern mit 80-proc. Schwefelsäure vor, so kann man je nach der Dauer der Reaktion nach dem Überführen in Äther mit 3-proc. Salzsäure neben obigem Körper vom Schmelzp. 148° zu etwa 25 Proc. ein mehr oder weniger gegen Phylloporphyrin rotverschobenes Porphyrin fassen, das, in frischen Äther getrieben, verestert und eingedampft, in blauschimmernden, flachen Nadeln vom Schmelzp. 249° krystallisiert. Die Ätherfarbe ist kirschrot. Es ist schwerlöslich in Äther, Aceton, Methylalkohol.

Spektrum in Pyridin–Äther:

I. Schatten bei 643,1; II. $\underbrace{588{,}8—572{,}3}_{580{,}6}$; III. $\underbrace{552{,}0—543{,}3}_{547{,}7}$; IV. $\underbrace{520{,}9—504{,}4}_{512{,}7}$; End-Abs. 442,6.

Reihenfolge der Intensitäten: IV, II, III, I.

Die nähere Untersuchung steht noch aus.

Drehwerte

Substanz	mg Subst. in 100 ccm	Lösungsmittel	α	$[\alpha]_D^{690-720}$
Dibrom-mesophyllochlorinester .	22,80	Aceton	− 0,50°	− 2193°
6-Cyan-mesophyllochlorinester (aus Dibromkörper)	20,25	„	− 0,10°	− 493°
6-Cyan-mesophyllochlorinester (aus Monobromkörper) . . .	20,20	„	− 0,10°	− 495°
Dicyan-mesophyllochlorinester .	15,90	Dioxan	− 0,21°	− 1258°
6-Brom-mesophyllochlorinester .	19,55	Aceton	− 0,15°	− 767°
Dioxyphyllochlorinester	11,70	Aceton	− 0,11°	− 940°
Dioxyphyllochlorinester	11,70	„	+ 0,18°	+ 1538° [1]
Dioxy-mesophyllochlorinester .	52,4	„	− 0,41°	− 782°
Dioxy-mesophyllochlorinester .	52,4	„	− 0,55°	− 1049° [1]

[1]) Weißes Licht.

Purpurin 7-lacton-äthyläther, ein Allomerisationsprodukt von Chlorophyllid a[1]);

von *Hans Fischer* und *Heinrich Pfeiffer*[2])

Mit 1 Figur im Text.

(Eingelaufen am 21. August 1943.)

Intaktes Chlorophyll, ebenso Chlorophyllide und Phäophorbide geben eine bemerkenswerte Farbreaktion, die sogenannte Phasenprobe[3]). Unterschichtet man ihre ätherische Farbstofflösung tropfenweise mit konzentrierter methylalkoholischer Kalilauge, so nimmt das Alkali den grünen Farbstoff unter kräftiger Gelbfärbung auf und schlägt dann rasch nach Grün um. Willstätter[4]) nahm dabei die hydrolytische Spaltung einer Lactamgruppe (braune Phase) und Neubildung eines anderen Lactams an (grüne Endstufe). Von H. Fischer und Mitarbeitern wurde die Reaktion als Enolisierung zwischen den Kohlenstoffatomen 10 und 9 und nachfolgende Sprengung des isocyclischen Ringes erkannt[5]) und bewiesen[6]).

Läßt man vor Ausführung der Phasenprobe das Magnesiumkomplexsalz (nicht das Phäophorbid) in alkoholischer Lösung einige Tage offen stehen, oder dampft die Lösung zur Trockne ein, so wird die Phasenprobe negativ, d. h. beim Versetzen mit dem Alkali tritt sofort die grüne Farbe auf. Dies Verschwinden der Phasenprobe in alkoholischer Lösung nennt man nach Willstätter Allomerisation[7]). Er stellte fest, daß die Allomerisation schon durch Spuren von Säuren, z. B. 10 mg Oxalsäure in 1 Liter Alkohol völlig verhindert wird. Er deutete sie ähnlich wie die Phasenprobe als Umlactamisierung[8]). I. B. Conant und Mitarbeiter[9]) erkannten, daß hier eine Autoxydation eintritt und stellten fest, daß reines Chlorophyll a beim Allomerisationsprozeß 1 Mol Sauerstoff je

---

[1]) 121. Mitteilung zur Kenntnis der Chlorophylle; 120. Mitteilung A. **555**, 81 (1943).

[2]) Dissertation Heinrich Pfeiffer, Technische Hochschule München 1943.

[3]) H. Molisch, B. **14**, 16 (1896).

[4]) Willstätter u. Stoll, Untersuchungen über Chlorophyll, S. 28/29 (1913).

[5]) H. Fischer u. H. Orth, Die Chemie des Pyrrols, Bd. II/2, S. 24—26 (1940).

[6]) H. Fischer u. A. Oestreicher, A. **546**, 53 (1940).

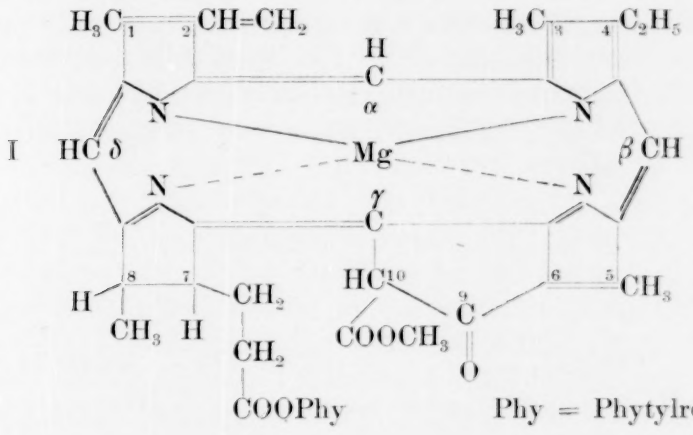
[7]) a. a. O., S. 147.

[8]) a. a. O., S. 30.

[9]) Conant, Dietz, Bailey u. Kamerling, Amer. Soc. **53**, 2389 (1931).

Chlorophyllmolekül verbraucht. H. Fischer und Mitarbeiter[1]) fanden weiterhin, daß nur die Phylline und zwar a und b gleichmäßig, nicht aber die Phäophorbide absorbieren. Von ihnen konnte auch der Ort der Oxydation festgestellt werden.

Der Sauerstoff greift am Kohlenstoffatom 10 des isocyclischen Ringes ein. Vgl. Formel I!



An diesem tertiären Kohlenstoffatom befindet sich ein durch die benachbarte Carbonyl- und Carbmethoxygruppe labilisiertes Wasserstoffatom. Aber erst durch die Gegenwart des komplex gebundenen Magnesiums wird seine Reaktionsfähigkeit so gesteigert, daß Autoxydation eintritt, Phäophorbid und Methylphäophorbid sind unter den gleichen Bedingungen nicht oxydabel.

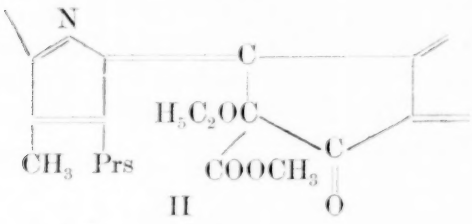
H. Fischer und G. Spielberger[2]) untersuchten die Sauerstoff-allomerisation von Methylchlorophyllid in Äthanol und arbeiteten das Oxydationsprodukt durch Behandlung mit Jodwasserstoff–Eisessig zu Porphyrinen auf. In dem Gemisch identifizierten sie spektroskopisch hauptsächlich 10-Äthoxyphäoporphyrin a_5 (II) und Phäoporphyrin a_7-lacton-äthyläther (III). Nun sollte versucht werden, das primäre Oxydationsprodukt der grünen Reihe zu isolieren. Nach 3-tägigem Stehen der äthylalkoholischen Lösung von krystallisiertem Äthylchlorophyllid an der Luft war die Phasenprobe negativ.

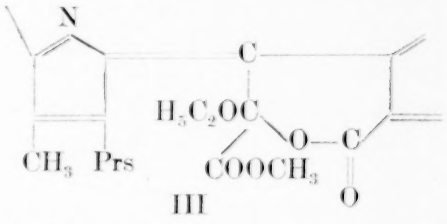
Einleiten von Sauerstoff in der Kälte ist auf die Reaktionsgeschwindigkeit ohne Einfluß. Bei den hier gewählten Chlorophyllidkonzentrationen reicht nämlich der in Alkohol gelöste Sauerstoff zur Oxydation aus. In der Hitze wird die Phasenprobe beim Sauerstoffdurchleiten schon nach 10 Stunden negativ, es entsteht auch im wesentlichen das gleiche Produkt, jedoch in schlechterer Ausbeute, da ein beträchtlicher Teil völlig zerstört wird.

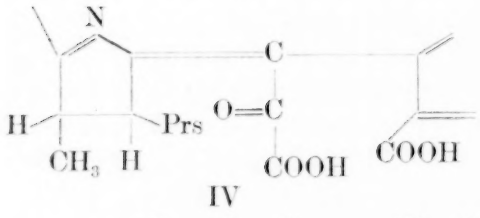
[1]) Vgl. Anm. 5, S. 81.

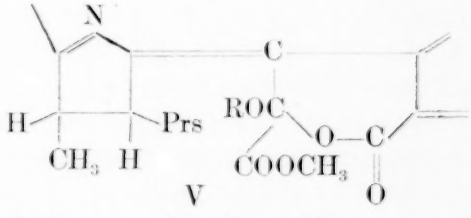
[2]) A. **510**, 159 (1934).

Die allomerisierte Lösung wurde in Äther gegeben und das relativ fest gebundene Magnesium durch Schütteln mit 13-proc. Salzsäure entfernt. Die Fraktionierung ergab dann nach einer geringen Vorfraktion mit 15—18-proc. Salzsäure als Hauptprodukt einen grünen Farbstoff vom Chlorintyp. Beim Einengen erhält man die Substanz in schönen grünen Nadeln in sehr guter Ausbeute. Sie erweist sich durch Schmelzpunktskonstanz und bei der Chromatographie von vornherein als einheitlich und sehr rein. Das Spektrum ist identisch mit dem von unstabilem Chlorin 7 (Va). Das unstabile Chlorin 7 ist als Lacton von Purpurin 7 (IV) aufzufassen und geht bei der Einwirkung von Diazomethan sofort in dessen Triester über.









Va: R = H Vb: R = C_2H_5 Vc: R = CH_3

Im Gegensatz zum unstabilen Chlorin 7 ist aber der neue Körper stabil gegen die Einwirkung von Diazomethan. Er geht nicht in Purpurin über und zeigt keine Löslichkeit in 10-proc. Alkali. Die Analyse ergibt das Vorliegen von drei Alkoxylgruppen und stimmt auf die Zusammensetzung des bisher unbekannten Purpurin 7-lacton-äthyläthers (Vb). In Methanol wurde, wenn auch etwas schwieriger, der Methyläther (Vc) erhalten und durch Analyse identifiziert.

Durch Überführung des Äthyläthers in das entsprechende Porphyrin war ein Vergleich mit dem analog gebauten Phäoporphyrin a_7-lactonäthyläther (III) möglich. Zu diesem Zweck wurde Methylchlorophyllid in Äthanol mit Sauerstoff allomerisiert und dann über Äther aufgearbeitet. Die 15—18-proc. Hauptfraktion wurde in Eisessig gelöst und mit Palladium als Katalysator 48 Stunden bis zur Leukostufe hydriert. Nach 5-tägiger Reoxydation wurde wieder über Äther aufgearbeitet und in Bestätigung der Befunde von H. Fischer und G. Spielberger[1]) neben weitgehend abgebauten

[1]) A. **510**, 159 (1934).

Porphyrinen vor allem Phäoporphyrin a_7-lactonäthyläther-dimethylester (III) und 10-Äthoxyphäoporphyrin a_5-dimethylester (II) gefunden. Der Phäoporphyrin a_7-lactonäthyläther-dimethylester[1]) krystallisiert in Nadeln vom Schmelzp. 285° und gibt mit Material anderer Darstellung[2]) vom Schmelzp. 285° den Mischmelzp. 285°. Hierdurch wird die Konstitution des Purpurin 7-lacton-äthyläthers (V) weiterhin erhärtet.

Das Auftreten von 10-Äthoxyphäoporphyrin a_5 (II) bei der Behandlung mit Jodwasserstoff ist durch sekundäre Reduktion zu erklären. Die leichte reversible Reduktion und Oxydation des isocyclischen Ringes in der Porphyrinreihe ist bekannt[1]). Auffällig ist der Gegensatz zwischen roter und grüner Reihe, insbesondere nach Eintritt des Magnesiums. Das Phyllin des Phäoporphyrin a_5 neigt in keiner Weise zur Allomerisation im Gegensatz zum Chlorophyllid. Dagegen ist in der roten Reihe der isocyclische Ring ohne Komplexmetall oxydabler als in der grünen Reihe.

Das Zinkkomplexsalz des Purpurin 7-lactonäthers wurde in Chloroform mit Methanol–Zinkacetat dargestellt und nach chromatographischer Reinigung über Aluminiumoxyd mit Äther in mikrokrystallinen Blättchen vom Schmelzp. 190° erhalten. Die Analyse liefert stimmende Werte. Es zeichnet sich durch seine prächtige blaue Farbe und eine starke Rotfluorescenz aus.

Die katalytische Reduktion des Äthyläthers (V b) in Aceton gibt nach der Reoxydation und chromatographischen Reinigung die prachtvoll in Nadeln krystallisierende Mesoverbindung vom Schmelzp. 255°.

Zur näheren Klärung des Reaktionsverlaufes wurde der Einfluß verschiedener anderer Lösungsmittel, darunter auch einiger Alkohole, auf die Sauerstoffallomerisation des Phyllins untersucht und durch Kontrolle von Spektrum und Phasenprobe geprüft. Je 10 mg Chlorophyllid wurden in 10 ccm Lösungsmittel dem Luftsauerstoff ausgesetzt. Nach 2 Tagen war nur in Methanol und Äthanol Allomerisation eingetreten. Nach 10 Tagen war die Phasenprobe bei den Propyl-, Isoamyl- und Benzylalkohollösungen negativ, dagegen positiv bei den Lösungen in Butanol, Aceton, Chloroform und Nitrobenzol. In diesen letzten vier Fällen war nach der Abspaltung des Magnesiums neben zerstörter Substanz (Flocken ohne Spektrum) nur Methylphäophorbid spektroskopisch nachzuweisen. Das Lösungsmittel ist also von entscheidender Bedeutung für das Zustandekommen der Autoxydation.

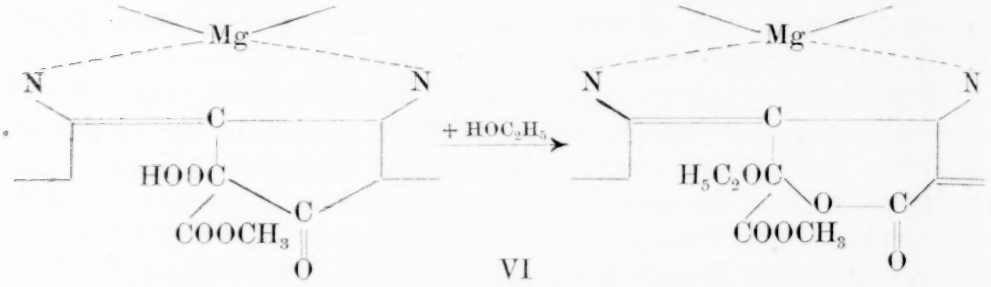
Diese Lösungsmittelabhängigkeit konnte nun damit erklärt werden, daß nicht der Luftsauerstoff direkt, sondern ein hypothetisches Autoxydations-

[1]) H. Fischer u. H. Orth, Die Chemie des Pyrrols, Bd. II/2, S. 188 (1940).

[2]) H. Fischer, J. Heckmaier u. A. Scherer, A. **510**, 175 (1934).

produkt des Äthanols die Reaktion bewirke. Deshalb ließen wir das nach der Vorschrift von Riechе[1]) leicht zugängliche α-Oxyäthylhydroperoxyd $CH_3 \cdot CH(OH) \cdot OO \cdot H$ auf die alkoholische Phyllinlösung einwirken, aber ohne Erfolg. Das Phyllin wurde unverändert zurückerhalten.

Wir nehmen deshalb folgenden Reaktionsverlauf an:

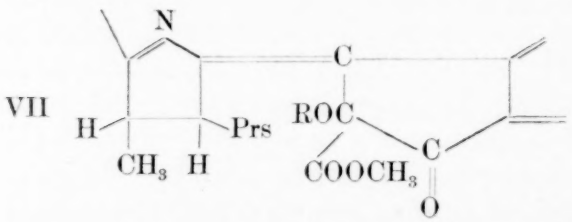


VI

Zunächst lagert sich der Sauerstoff am tertiären Kohlenstoffatom in 10-Stellung zum Peroxyd (VI) an. Durch diese Beladung mit Sauerstoff wird der isocyclische Fünfring unstabil und spaltet sich hydrolytisch. In 6-Stellung tritt vorübergehend eine freie Carboxylgruppe ein und gleichzeitig am Kohlenstoffatom 10 eine Disproportionierung des Sauerstoffs. Es entsteht unter gleichzeitiger Verätherung einer Oxygruppe eine einseitig verätherte Dioxyessigsäure, die dann mit der 6-Carboxylgruppe in 10-Stellung den sechsgliedrigen Lactonring schließt. Bei dem ganzen Prozeß bleibt das Magnesium komplexgebunden erhalten und erfährt eine beträchtliche Stabilisierung. Während es beim Chlorophyllid mit 5-proc. Salzsäure völlig eliminiert wird, geht es beim allomerisierten Körper erst mit 12-proc. Salzsäure heraus.

Auf das Schicksal der b-Komponente gehen wir demnächst ein.

Einige Versuche zur andersartigen Darstellung von Vb verliefen unbefriedigend. So ist die oxydative Aufspaltung (vgl. S. 97) von 10-Äthoxyphäophorbid (VIa) durch 24-stündiges Stehen in 20-, 30- oder 40-proc. Salzsäure nicht durchführbar; man erhält nur Ausgangsmaterial zurück.



VII

VIIa: R = C_2H_5
VIIb: R = H

Nur durch kurzes Schütteln der Ätherlösung von 10-Äthoxyphäophorbid mit konz. methylalkoholischer Kalilauge und erneutes Eintreiben in Äther bei schwachem Ansäuern gelang nach der spektroskopischen Beobachtung die Oxydation. Der Purpurin 7-

[1]) B. **64**, 2333 (1931).

lactonäther wurde durch Spektrum und Nichtreagieren mit Diazomethan identifiziert. Die Ausbeute ist so gering, daß eine präparative Auswertung nur bei Anwendung von außerordentlich viel Material möglich wäre.

H. Fischer und Mitarbeiter[1]) haben eine zweite Allomerisationsart beschrieben, und zwar verwandten sie Chinon[2]) statt Sauerstoff als Oxydationsmittel in alkoholischer Lösung. Sie steliten fest, daß aus Chlorophyllid a bei der Chinonallomerisation in Äthylalkohol 10-Äthoxyphäophorbid (VI) entsteht, d. h. der Verlauf ist ein anderer wie bei der Sauerstoff-allomerisation. Es tritt lediglich 1 Atom Sauerstoff und gleichzeitig Verätherung in 10-Stellung ein. Nach H. Fischer und G. Spielberger[3]) entsteht bei der Chinonallomerisation von amorphem Meso-methylchlorophyllid a vermeintlich 10-Oxy-, nicht 10-Äthoxymesomethylphäophorbid. Wir wiederholten diese Untersuchung an krystallisiertem Äthylchlorophyllid a + b, das katalytisch in Dioxan zur Mesostufe hydriert war. Nach der Allomerisation mit Chinon konnte der a-Körper krystallisiert erhalten werden. Die Analyse ergab 3 Alkoxyle. Es ist also entgegen dem früheren Befund *10-Äthoxy-mesoäthylphäophorbid a* entstanden. Bei dieser Gelegenheit ergab sich, daß das seinerzeit[4]) dargestellte 10-Äthoxy-mesoäthylphäophorbid nicht frei von Vinylverbindung war, worauf auch die geringe spektroskopische Verschiebung gegenüber der Vinylverbindung hinweist. Der richtige Schmelzpunkt liegt bei 264°, also 90° höher als seinerzeit angegeben.

Das magnesiumfreie Phäophorbid ist mit Chinon nicht allomerisierbar (wohl aber mit Jod–Soda–Alkohol in der Hitze), auch hier ist also die Aktivierung durch Magnesium nötig. In diesem Zusammenhang war von Interesse, inwieweit andere Metalle in komplexer Bindung eine Aktivierung bewirken. Wegen der chemischen Verwandtschaft zwischen Magnesium und Zink konnte vermutet werden, daß sich die Zinkkomplexsalze ähnlich den Phyllinen verhalten würden. Die Darstellung des Methylphäophorbid-Zinkkomplexsalzes in schön krystallisiertem Zustand gelang nach den üblichen Methoden, nur mußte in sehr konz. Lösung und unter Stickstoff gearbeitet werden, andernfalls treten oxydative Nebenreaktionen ein (vgl. S. 101). Das Zinksalz gibt in Äther eine positive Phase, d. h. beim Zutropfen von etwas methylalkoholischer Kalilauge entsteht eine intensive Gelbfärbung, die in Grün umschlägt. Die Phasenprobe verläuft also analog wie beim Phyllin. Aus dem Zinksalz gewinnt man am besten das Mesomethyl-phäophorbidzinkkomplexsalz durch katalytische Reduktion in Aceton. Es krystallisiert aus Äther.

Beide Zinkkomplexsalze sind der Allomerisation mit Chinon in alkoholischer Lösung unter Stickstoff zugänglich, d. h. nach einigen Tagen tritt die hellgelbe Phase nicht mehr auf. Nach der Auf-

[1]) Vgl. Anm. 1, S. 96 und Anm. 5, S. 94.
[2]) H. Fischer u. O. Süss, A. **490**, 48 (1931).
[3]) A. **515**, 130 (1935).
[4]) H. Fischer, A. Lakatos u. J. Schnell, A. **509**, 201 (1934).

arbeitung über Äther ergeben Spektrum, Reaktionen und Analyse der zinkfreien krystallisierten Produkte, daß auch hier nur die 10-Äthoxyderivate (VII) entstanden sind. Allerdings tritt die Umsetzung langsamer als bei den Phyllinen ein, sie benötigt die 2- bis 3-fache Zeit.

Erwähnt sei, daß das Zinkkomplexsalz von Phäoporphyrin a_5 ebenso wenig wie das Magnesiumsalz mit Chinon allomerisierbar ist.

Es ergibt sich also, daß die Zinkkomplexsalze bei der Chinonallomerisation die gleichen Oxydationsprodukte wie die Phylline liefern, nur ist die Reaktionsgeschwindigkeit merklich herabgesetzt. Daher wurden für die späteren Allomerisationsversuche mit Rücksicht auf die leichte Zugänglichkeit der Zinksalze und die höheren Ausbeuten bei der Gewinnung im allgemeinen diese angewandt. Im übrigen zeigt auch reines, unter Stickstoff dargestelltes Methylphäophorbid a-Eisenkomplexsalz eine positive Phasenprobe, die nach längerem Stehen mit Chinon in Alkohol oder mit Sauerstoff in Eisessig verschwindet.

Für den Mechanismus der Chinon-allomerisation sind zwei Möglichkeiten denkbar. Im einen Fall dehydriert das Chinon unter Übergang in Hydrochinon gleichzeitig den Alkohol und das Komplexsalz in 10 Stellung, wodurch sich ein Äthoxyl- und ein Chlorophyllid-Radikal bilden, die sich sofort vereinigen. Es tritt keine isolierbare Zwischenstufe auf. Die andere Möglichkeit kann man sich folgendermaßen[1]) vorstellen: Zuerst erfolgt Addition des Magnesium- bzw. Zinkkomplexsalzes an das Chinon in 1,6-Stellung unter Bildung eines Hydrochinonäthers. Durch den Alkohol tritt dann Alkoholyse zum 10-Alkoxyphäophorbid-komplexsalz und Hydrochinon ein. Um die Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten zu treffen, wurde die Isolierung des hypothetischen Hydrochinonäthers auf zwei verschiedenen Wegen versucht.

1. Durch Variation der Chinone, um ein in Alkohol stabiles Zwischenprodukt zu finden.

2. Durch Variation des Mediums, um die Alkoholyse unmöglich zu machen.

Zur Allomerisation von Methylphäophorbid-Zinksalz mit absolutem Alkohol in Stickstoffatmosphäre wurden p-Xylochinon, Anthrachinon, Phenanthrenchinon, Diphenochinon und Isatin herangezogen. Die Aufarbeitung erfolgte durch Fraktionieren mit Salzsäure und Chromatographie der Komplexsalze oder Phorbide. Als Hauptprodukt wurde stets 10-Äthoxymethylphäophorbid identifiziert. Also reagierten alle Chinone gleichartig. Durch Schütteln der ätherischen Lösung mit 10-proc. Natronlauge trat zu einem

[1]) H. Wieland, A. **519**, 63 (1935).

kleinen Teil Lösung zu unstabilem Chlorin 7 ein, was dem Auftreten von 10-Oxyphäophorbid entspricht[1]). Außerdem wurde sehr wenig Purpurin 7-lactonäther an seinem prächtig blauen Zinkkomplexsalz, das sich besonders leicht an Aluminiumoxyd mit Äther chromatographieren läßt, erkannt. Diese beiden Verbindungen sind sicher durch die Wirkung ganz geringer Sauerstoffmengen entstanden, wie später noch gezeigt wird. In keinem Fall ergaben sich Anhaltspunkte für das Auftreten eines Hydrochinonäthers.

Um die hypothetische Alkoholyse zu vermeiden, wurde ein Medium gesucht, das frei von Alkohol, dennoch die Chinonallomerisation nicht verhinderte. Äther, Dioxan, Chloroform, Aceton, Pyridin, Glycerin, Amylalkohol und Acetaldehyd erwiesen sich als unwirksam. Diese Versuche wurden teils auch mit Xylochinon, Trichlorchinon und Isatin wiederholt. Auch auf diesem Wege ergaben sich keine Anhaltspunkte für die Bildung eines Hydrochinonäthers, der sicher durch Salzsäurezahl, Spektrum oder Phasenprobe von Ausgangsmaterial zu unterscheiden wäre. Im übrigen genügt bei den eben beschriebenen negativen Versuchen Zugabe geringer Mengen Alkohol zur Allomerisation. Eine sterische Hinderung der Hydrochinonäther-Bildung ist kaum anzunehmen, wie sich durch Betrachtung eines Molekülmodelles ergibt. Auf Grund dieser Versuche ist die Hydrochinonätherbildung mit ziemlicher Sicherheit auszuschließen. Man muß daher als Reaktionsmechanismus eine unmittelbare Dehydrierung annehmen, wie auf S. 100 des Näheren ausgeführt.

Folgender Versuch stellt eine weitere Stütze für diese Anschauung dar. Läßt man eine alkoholische Chlorophyllidlösung unter Stickstoff mehrere Tage mit Jod stehen, so erhält man genau wie bei der Chinon-allomerisation das 10-Äthoxyderivat. Auch hier muß man den Reaktionsverlauf ohne isolierbares jodhaltiges Zwischenprodukt durch gleichzeitige Dehydrierung von Alkohol und Chlorophyllid formulieren. Daß hierbei Jodwasserstoff entsteht, macht sich sofort an dem Auftreten des Phäophorbidspektrums und der Bildung von Magnesiumjodid bemerkbar. Das Ausbleiben der Chinon-allomerisation beim Oxim des Zinkkomplexsalzes sowie bei Verwendung der homologen Alkohole ist wohl auf verringerte Reaktionsfähigkeit zurückzuführen.

Weiterhin wurde die Sauerstoff-allomerisation von Zinkmethylphäophorbid untersucht. Das Zinksalz wurde in Äthanol gelöst und so lange der Einwirkung von Luft ausgesetzt, bis die Phasenprobe negativ war, was 10 Tage beanspruchte (vgl. S. 95). Die Aufarbeitung über Äther zeigte sofort, daß die Reaktion keineswegs einheitlich verlaufen war. Sehr viel Material war überhaupt zerstört

[1]) H. Fischer, J. Heckmaier u. A. Scherer, A. **510**, 175 (1934).

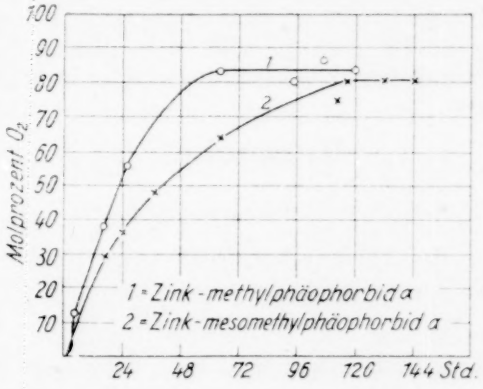
und fiel in Flocken aus, die beim Lösen in Pyridin kein Spektrum mehr zeigten. Die Hauptfraktion mit 13—16-proc. Salzsäure ergab eine spektroskopisch einheitliche Substanz, die durch Diazomethan nicht verändert wurde. Beim Schütteln der ätherischen Lösung mit Alkali ging aber ein beträchtlicher Teil unter Bildung von Unstabilem Chlorin in ersteres; dieser laugenlösliche Anteil ist sicher aus primär gebildetem 10-Oxyphäophorbid entstanden, das dadurch als eines der Allomerisationsprodukte erkennbar wurde. Nach Eintreiben in Äther und Verestern mit Diazomethan wurde der daraus entstandene Purpurin 7-trimethylester durch Spektrum und Mischschmelzpunkt identifiziert. Der nicht alkalilösliche Teil wurde zur Krystallisation eingeengt und analysiert. Durch Spektrum, Jodwasserstoffabbau und Schmelzpunkt erwies er sich als 10-Äthoxymethylphäophorbid. Die direkte Sauerstoffbestimmung fiel etwas zu hoch aus. Das deutet auf geringe Beimengung von Purpurin 7-lactonäther hin. Dieser wurde in Restäther spektroskopisch und durch sein Nichtreagieren mit Diazomethan und 10-proc. Alkali nachgewiesen. Daneben trat noch Purpurin 18 auf.

Die gleichen Oxydationsprodukte entstehen natürlich auch bei der Darstellung von Methylphäophorbid-Zinkkomplexsalz mit Methylalkohol-Zinkacetat, falls nicht durch sorgfältiges Arbeiten unter Stickstoff die Sauerstoffeinwirkung auf die Lösung ausgeschaltet wird.

Während die Chinon-allomerisation beim Zink- und Magnesiumkomplexsalz vollkommen gleichartig verläuft, ist also die Sauerstoff-allomerisation beim Zinksalz wesentlich komplizierter. Das einzige Produkt der Sauerstoff-allomerisation des Phyllins, Purpurin 7-lactonäther, tritt nur als Nebenprodukt auf neben 10-Oxy- und 10-Äthoxyphäophorbid. Man könnte meinen, daß das 10-Äthoxyphäophorbid die erste Stufe der Oxydation wäre, aus der sich dann durch weiteren Sauerstoffeintritt Purpurin 7-lactonäther bilden würde. Dies ist jedoch nicht der Fall; unter Stickstoff mit Chinon in Äthanol allomerisiertes Äthylchlorophyllid also das Phyllin des 10-Äthoxyphäophorbids, wurde 2 Wochen in Äthanol an der Luft stehen gelassen. Es blieb unverändert. Eine andere Probe wurde in Äther überführt und zur Entfernung von Chinon und Hydrochinon mehrmals mit 2—8-proc. Natronlauge ausgezogen. Der Äther wurde dann abgedampft und der Rückstand in Äthanol aufgenommen und mit Sauerstoff gesättigt. Auch nun trat keine Veränderung auf. In völlig gleicher Weise wurden die Versuche auch am chinonallomerisierten Methylphäophorbid-Zinksalz durchgeführt. Alles Material blieb völlig unverändert. Da bei der Autoxydation auch die Bildung von Wasserstoffsuperoxyd denkbar erscheint, das sekundär weitere Oxydation bewirken könnte, wurden die obigen Versuche auch unter Zusatz von etwas schwach alkalischem Wasser-

stoffsuperoxyd durchgeführt. Dies erwies sich aber auch bei mehrfachem Überschuß als wirkungslos.

In der Barcroft-Warburg-Apparatur wurden einige quantitative Sauerstoffabsorptionsmessungen durchgeführt. Während bekanntlich die Phylline in einigen Stunden ziemlich scharf 1 Mol Sauerstoff absorbieren, erwiesen sich die Zinkkomplexsalze als wesentlich reaktionsträger. Die auf das 6—8-fache gestiegene Versuchsdauer verschlechtert natürlich die Genauigkeit der Ergebnisse. Bei Tages- oder Lampenlicht schreitet die Absorption weit über 1 Mol fort, wobei ein Teil der Substanz völlig zerstört wird. Im Dunkeln absorbierte Methylphäophorbid a-Zinkkomplexsalz bis zur Konstanz in 3 Tagen 0,85 Mol.



Die Mesoverbindung absorbierte bis zur Konstanz in 5 Tagen 0,82 Mol. Die Aufarbeitung dieser Versuchsansätze zeigte spektroskopisch und durch einige Identifizierungsreaktionen, daß wieder 10-Oxy-, 10-Äthoxyphäophorbid und Purpurin 7-lactonäther entstanden waren.

Methylphäophorbid-Zinksalz, in Aceton gelöst, reagiert nicht mit Luftsauerstoff. Setzt man jedoch etwas Zinkacetat zu, so ist nach mehreren Tagen die Phasenprobe negativ. Die Aufarbeitung über Äther zeigt nach der Entfernung des Zinks, daß Unstabiles Chlorin 7 als Hauptprodukt entstanden ist, denn beim Verestern der Ätherlösung mit Diazomethan bildet sich sehr viel Purpurin 7-triester, der durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt sowie Reaktionen gekennzeichnet wurde. Mit 18-proc. Salzsäure wird ein grüner Körper ausgezogen, der körnig erhalten wurde. Das Spektrum und die Methoxylbestimmung stimmen auf 10-Oxyphäophorbid (VIb). Beim Schütteln mit 10-proc. Natronlauge löst es sich glatt unter Bildung Unstabilen Chlorins, das mit Diazomethan Purpurin 7-triester liefert. Es liegt also 10-Oxyphäophorbid vor.

Ferner wurde die Oxydation von Methylphäophorbid-Zinksalz in Eisessig untersucht. Leitet man einen Sauerstoffstrom 1 Stunde lang bei siedendem Wasserbad durch die Eisessiglösung des Komplexsalzes, so tritt die positive Phase nicht mehr auf. Die Aufarbeitung ergibt neben viel zerstörtem Material und einer 10-proc. Vorfraktion die Hauptfraktion mit 17-proc. Salzsäure. Sie wurde

nur körnig erhalten und erwies sich durch Spektrum, Analyse und Reaktion mit 10-proc. Natronlauge als 10-Oxyphäophorbid (VIb). Nach dieser verhältnismäßig einfachen Methode ist 10-Oxyphäophorbid jetzt gut zugänglich.

Schließlich wird noch eine einfache, mit guter Ausbeute verlaufende Darstellung von 10-Äthoxyphäophorbid beschrieben. Man erhält es beim halbstündigen Erhitzen von Methylphäophorbid in Alkohol mit Jod und Soda, also mit der gleichen Methode, die auch in der Porphyrinreihe Erfolg hat[1]). Es entsteht nur wenig Nebenprodukt. Durch Analyse, Nichtreagieren mit 10-proc. Lauge und Isomerisation mit Jodwasserstoff–Eisessig wurde die Identität mit Material anderer Darstellung bewiesen. Präparativ stellt dies die einfachste Methode dar. Läßt man bei dem eben erwähnten Versuch den Alkohol weg und arbeitet in Chloroformlösung, so tritt neben zerstörter Substanz nur Ausgangsmaterial auf, ein Zeichen dafür, daß die Anwesenheit des Alkohols notwendig ist.

Einige orientierende Versuche wurden auch über die Einwirkung von Chinonen auf das Chlorin e_6-trimethylester-Zinkkomplexsalz ausgeführt. In Äthanol oder Eisessig erhält man je nach den Bedingungen, Stehen in der Kälte oder bis zu 6-stündigem Kochen, mehr oder weniger zerstörtes neben unverändertem Material.

Versuche.

Purpurin 7-lacton-äthyläther (V b).

1 g Äthylchlorophyllid wird in 700 ccm absolutem Äthylalkohol in der Kälte unter Schütteln gelöst und 3 Tage an der Luft stehen gelassen. Danach ist die Phasenprobe negativ. Nun gibt man in 4 Liter Äther, wäscht den Alkohol mit Wasser heraus, schüttelt mit 300 ccm 15-proc. Salzsäure zur Entfernung des ziemlich fest gebundenen Magnesiums einige Zeit kräftig durch und treibt wieder in den Äther zurück. Dann entzieht man mit 13-proc. Salzsäure eine geringe purpurinhaltige Vorfraktion und mit 15—18-proc. Salzsäure das Hauptprodukt der a-Komponente. Der Restäther enthält den b-Körper; über seine Untersuchung erfolgt demnächst Mitteilung. Ein geringer verseifter Anteil wurde der 15—18-proc. Fraktion mit 2-proc. Natronlauge entzogen, er lieferte aber nach dem Verestern das gleiche Produkt. Der Äther wird gewaschen, zur Trocknung durch ein doppeltes Faltenfilter filtriert und eingeengt. Die Substanz krystallisiert daraus in feinen Nadeln vom Schmelzp. 262°; Ausbeute 300 mg. Zur Analyse wurde 3-mal aus Äther–Aceton umkrystallisiert; Schmelzp. 262°; derbe Nadeln. Extraktionszahl 17.

3,828 mg Subst. (bei 160° 12 Stdn. i. V. getr.): 9,698 mg CO_2, 2,236 mg H_2O. — 3,280 mg Subst.: 0,246 ccm N_2 (26°, 723 mm). — 4,715 mg Subst.: 1,00 ccm $^n/_{50}$-KSCN. — 4,562 mg Subst.: 5,56 ccm $^n/_{50}$-$Na_2S_2O_3$.

$C_{39}H_{44}O_7N_4$ (680)

Ber.	C	68,82	H	6,49	O	16,50[2])	N	8,24	$1OCH_3$	4,56	OC_2H_5	13,24
Gef.	„	69,10	„	6,53	„	16,25	„	8,15	„	3,95	„	13,24.

[1]) H. Fischer und J. Heckmaier, A. **508**, 207 (1934).

[2]) Für die Durchführung dieser und der folgenden Sauerstoffbestimmungen sind wir Herrn Dr. Unterzaucher zu großem Dank verpflichtet.

Farbe in Äther grün; Spektrum:

I. 686,0—650,0; II. 612,0; III. 531,0; IV. 511,0—499,0; End.-Abs. 443,0.

Reihenfolge der Intensitäten: I, IV, III, II. Das Spektrum ist identisch mit dem von Unstabilem Chlorin 7.

Spez. Drehung: Weißes Licht $[\alpha]_{20} = +1200^0$; 10,04 mg/100 ccm Aceton.

Zinkkomplexsalz von Purpurin 7-lactonäther: 100 mg Substanz werden in Chloroform gelöst und mit 30 mg Zinkacetat in Methanol versetzt. Nach 20-minütigem Erhitzen wird eingeengt und mit Methanol gefällt. Dann nimmt man den Niederschlag mit Äther auf und chromatographiert über Aluminiumoxyd. Aus Äther mikrokrystalline Blättchen; Schmelzp. 190°. Zur Analyse wurde 3-mal aus Äther umkrystallisiert.

$C_{39}H_{42}O_7N_4Zn$ (743,7)	Ber.	C 62,93	H 5,65	Zn 8,79
	Gef.	„ 62,77	„ 5,68	„ 8,49.

Farbe in Äther blau mit starker Rotfluorescenz. Spektrum:

I. 667,0—629,0; II. 601,0; III. 566,0; IV. 517,0; End.-Abs. 440,0.

Reihenfolge der Intensitäten: I, II, IV, III.

Spez. Drehung: $[\alpha]_{20}^{\text{weiß}} = -1450^0$; 9,7 mg/100 ccm Aceton.

Purpurin 7-lacton-methyläther (V c).

500 mg Äthylchlorophyllid a + b werden in 300 ccm absolutem Methylalkohol gelöst und 7 Tage an der Luft stehen gelassen. Die Aufarbeitung erfolgt wie oben angegeben. Der Purpurin 7-lacton-methyläthylester wurde zur Analyse 3-mal aus Äther umkrystallisiert und bei 120° i. V. getrocknet. Nadeln vom Schmelzp. 266°.

$C_{38}H_{42}O_7N_4$ (666,3)

Ber.	C 68,67	H 6,02	N 8,43	OC_2H_5 6,76	OCH_3 9,31	O 16,82
Gef.	„ 68,37	„ 6,44	„ 8,29	„ 7,02	„ 9,31	„ 17,42.

Spez. Drehung: Weißes Licht; $[\alpha]_{20} = +300^0$; 10,40 mg/100 ccm Aceton.

Spektrum identisch mit dem Äthyläther.

Mesopurpurin 7-lacton-äthyläther.

150 mg Substanz werden in Aceton gelöst und 12 Stunden mit Palladium als Katalysator hydriert. Nach der Reoxydation wird über Aluminiumoxyd mit Äther chromatographiert. Die Mesoverbindung krystallisiert aus Äther–Methanol in feinen, oft zu Drusen vereinigten Nadeln vom Schmelzp. 255°.

$C_{39}H_{46}O_7N_4$ (682,3)	Ber.	C 68,59	H 6,79	N 8,21	OCH_3 4,54	OC_2H_5 13,19
	Gef.	„ 68,36	„ 6,98	„ 8,24	„ 4,54	„ 13,29.

Spez. Drehung: Weißes Licht; $[\alpha]_{20} = -200^0$; 10,08 mg/100 ccm Aceton; $[\alpha]_{20} = +1600^0$; 5,04 mg/100 ccm Aceton.

Farbe in Äther grün. Spektrum:

I. 672,0—642,0; Ia. 629,0; II. 603,0; III. 553,0; IV. 524,5; V. 507,0—482,0; End.-Abs. 436,0.

Reihenfolge der Intensitäten: I, V, IV, II, Ia, III.

Zinkkomplexsalz. Aus 40 mg Mesoverbindung wird, wie bei der Vinylverbindung angegeben, das Zinksalz dargestellt.

Farbe in Äther violettblau mit starker Rotfluorescenz. Mikrokrystalline Blättchen, Zers. bei 140—150°. Spektrum in Äther:

I. 662,0—624,0; II. 612,0—585,0; III. 558,0; IV. 516,0; End.-Abs. 455,0.

Reihenfolge der Intensitäten: I, II, III, IV.

Phäoporphyrin a_7-lacton-äthyläther-dimethylester (III).

1 g Methylchlorophyllid a + b wurde in Äthanol mit Sauerstoff allomerisiert und aufgearbeitet, wie beim Äthylchlorophyllid angegeben. Die 15—18-proc. Fraktion wurde in Eisessig mit Palladium zur Leukostufe reduziert und nach der Reoxydation über Äther aufgearbeitet. Bis 8 Proc. Salzsäure Gemisch mit viel Rhodoporphyrin. 8—10-proc. Salzsäure Phäoporphyrin a_7-lacton-äthyläther-dimethylester. Aus Chloroform–Methanol, dann aus Äther feine Nadeln vom Schmelzp. 285°. Mit Material anderer Darstellung keine Depression.

$C_{38}H_{42}O_7N_4$ (666,3) Ber. OC_2H_5 6,75 $2OCH_3$ 9,30
Gef. „ 6,75 „ 10,35.

Im Restäther wurde 10-Äthoxyphäoporphyrin a_5 spektroskopisch, durch Salzsäurezahl und Reaktionen identifiziert.

Sauerstoff-Allomerisation von Äthylchlorophyllid in verschiedenen Lösungsmitteln.

Je 5 mg Phyllin wurden in 5 ccm Lösungsmittel gelöst und unter gelegentlichem Schütteln offen an der Luft stehen gelassen. Die Prüfung der Phasenprobe ergab:

Bei	Methylalkoho	Äthylalkohol	Propylalkohol	Butylalkohol	i-Amylalkohol	Benzylalkohol	Aceton	Chloroform	Nitrobenzol
Nach 48 Stunden .	–	–	+	+	+	+	+	+	+
Nach 240 Stunden .	–	–	–	+	–	–	+	+	+

Das Spektrum war bei den Versuchen mit + gegen Methylphäophorbid nicht verschoben.

Chinon-allomerisation von Meso-äthylchlorophyllid zu 10-Äthoxy-mesoäthylphäophorbid.

500 mg krystallisiertes Äthylchlorophyllid a + b werden 7 Tage katalytisch mit Palladium in Dioxan reduziert, bis reines Mesospektrum vorliegt. Dann gießt man in Äther, wäscht das Dioxan heraus und verdampft unter Stickstoff fast bis zur Trockne. Unter Stickstoff wird mit 300 ccm absolutem Äthylalkohol und 500 mg Chinon versetzt. Nach 4 Tagen wird wie üblich über Äther aufgearbeitet. 15—17,5-proc. Salzsäure entnimmt den a-Körper, der in frischen Äther getrieben wird. Nach dem Einengen auf wenige ccm krystallisiert die Substanz in Stäbchen und Blättchen.

Ausbeute 120 mg; Schmelzp. 264°. Zur Analyse wurde 4-mal aus Äther umkrystallisiert und bei 100° i. V. getrocknet.

$C_{39}H_{46}O_6N_4$ (666.3)	Ber.	OCH_3	4,66	OC_2H_5	13,51
	Gef.	„	4,08	„	13,00.

Spektrum in Äther:

I. 659,0; Ia. 628,0; II. 600,5; III. 526,5; IV. 496,5; End.-Abs. 443,0.
Reihenfolge der Intensitäten: I, IV, III, II, Ia.

Spez. Drehung: 11,1 mg/100 ccm Aceton; Rotes Licht $[\alpha]_{20}^{720} = -180°$; Weißes Licht $[\alpha]_{20} = -450°$.

Zinkkomplexsalz von Methylphäophorbid a: Es wird nach der üblichen Methode gearbeitet, jedoch unter Stickstoffatmosphäre, da sich sonst weitgehende Allomerisation zu 10-Oxy- und 10-Äthoxy-phäophorbid nicht vermeiden läßt. Für die einzelnen Ansätze werden 200 mg krystallisiertes Methylphäophorbid in 20 ccm Aceton gelöst und unter sehr mäßigem Stickstoffstrom mit 100 mg Zinkacetat in 4 ccm Methanol versetzt. Das Einleitungsstück für den Stickstoff trägt einen gut schließenden Schliffhahn, das Einleitungsrohr selbst muß fast auf den Boden des 50 ccm-Schliffkolbens reichen und wird unten zu einer etwa 1 mm weiten Kapillare ausgezogen. So vermeidet man Phäophorbidansatz im Lumen. Nach $^1/_4$-stündigem Erhitzen unter Rückfluß ist die Komplexbildung vollständig und man engt auf 3—4 ccm ein, bis unter heftigem Stoßen die Krystallisation einsetzt. Nun läßt man 12 Stunden unter Stickstoff stehen, saugt dann die Krystalle rasch ab und wäscht kurz mit Äther, dann gründlich mit Wasser. Ausbeute 140 bis 150 mg. Krystallisiert in Blättchen mit gebogenen Kanten. Schmelzp. 174°. Farbe in Äther blaugrün. Phasenprobe positiv.

$C_{36}H_{36}O_5N_4Zn$	Ber.	C 64,50		H 5,02	Zn 9,75
(669,7)	Gef.	„ 63,52, 63,70		„ 5,27, 5,79	„ 9,45, 8,95.

Spektrum in Äther:

I. 674,0—638,0; II. 608,0; III. 568,0; IV. 524,0; End.-Abs. 448,0.
Reihenfolge der Intensitäten: I, II, III, IV.

Keine meßbare Drehung in Aceton.

Zinkkomplexsalz von Meso-methylphäophorbid a.

800 mg Methylphäophorbid a-zinkkomplexsalz wurden in 200 ccm Äther mit 200 mg Palladium katalytisch reduziert. Die Ätherlösung wurde dann verdünnt, 2-mal mit 1-proc. Ammoniak ausgezogen, gewaschen und eingeengt. Die aus der sehr konz. Lösung ausfallende Substanz wurde mit Äther extrahiert. Hierauf schied sie sich zum Teil in prächtigen Nadeln, teils mikrokrystallin ab. Zersetzung bei 150°. Da das Komplexsalz in Lösung sehr lichtempfindlich ist, konnte es trotz 7-maliger Extraktion mit Äther nicht völlig rein erhalten werden.

4,697 mg Subst. (bei 100° i. Hochv. getr.): 11,097 mg CO_2, 2,595 mg H_2O, 0,569 mg ZnO.

$C_{36}H_{38}O_5N_4Zn$	Ber.	C 64,31		H 5,70	Zn 9,74
(671,7)	Gef.	„ 64,67		„ 6,18	„ 8,71.

Farbe in Äther blaugrün. Spektrum:

I. 661,0—624,0; II. 585,0; III. 556,0; IV. 515,0; End.-Abs. 439,0.

Reihenfolge der Intensitäten: I, II, III, IV.

Keine meßbare Drehung in Aceton.

Chinon-allomerisation von Methylphäophorbid-Zinkkomplexsalz zu 10-Äthoxymethylphäophorbid a (VIIa).

300 mg krystallisiertes Zinksalz werden unter Stickstoff mit 200 ccm absolutem Äthylalkohol und 300 mg Chinon versetzt und öfters geschüttelt. Nach 10-tägigem Stehen ist die Phasenprobe negativ. Nun wird in 4 Liter Äther gegossen, das Zink mit 16-proc. Salzsäure entfernt und mit verdünntem Ammoniak das Chinon herausgewaschen. Nach einer ganz geringen Vorfraktion wird mit 14—16-proc. Salzsäure die Hauptmenge entzogen und sofort in neuen Äther getrieben. Ein geringer verseifter Anteil wird mit verdünntem Ammoniak herausgewaschen, dann der Äther mehrmals mit Wasser gewaschen, trocken filtriert und auf wenige Kubikzentimeter eingeengt. Ausbeute etwa 50 Proc. Mikrokrystallin. Schmelzpunkt über 320°. Zur Analyse wurde 3-mal aus Äther umkrystallisiert.

$C_{38}H_{42}O_6N_4$	Ber.	C	70,12	H	6,51	N	8,61	OCH_3	9,34	OC_2H_5 6,78
(650,3)	Gef.	„	69,81	„	6,56	„	8,84	„	9,34	„ 6,76.

Das Spektrum ist identisch mit Material anderer Darstellung.

Chinon-allomerisation von Meso-methylphäophorbid a-Zinkkomplexsalz zu 10-Äthoxy-meso-methylphäophorbid.

150 mg Zinkkomplexsalz werden 10 Tage unter Stickstoff mit Äthylalkohol und Chinon stehen gelassen. Die Phasenprobe ist dann negativ. Es wurde wie bei der Vinylverbindung über Äther aufgearbeitet. Die 14—17-proc. Fraktion wurde zur Analyse 3-mal aus Äther umkrystallisiert.

$C_{38}H_{44}O_6N_4$ (652,3)	Ber.	$2OCH_3$	9,50	$1OC_2H_5$	6,90
	Gef.	„	9,50	„	6,87.

Allomerisation von Methylphäophorbid-Zinkkomplexsalz mit verschiedenen Chinonen in Äthylalkohol zu 10-Äthoxy-methyl-phäophorbid (VIIa).

30 mg Zinksalz wurden mit 30 mg p-Xylo-, Anthra-, Phenanthren-, Diphenochinon oder Isatin 7—14 Tage unter Stickstoff in 30 ccm absolutem Äthanol stehen gelassen und dann aufgearbeitet. Ein Teil des Komplexsalzes wurde über Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei das blaue Zinkkomplexsalz des Unstabilen Chlorin 7-Äthers rasch durch die Säule geht und dadurch auch bei geringer Konzentration leicht festgestellt werden kann. Ein anderer Teil wurde 2 Stunden mit 10-proc. Natronlauge geschüttelt, wobei etwas Substanz in Lösung ging. Der Restäther, bei weitem die Hauptmenge, zeigte jeweils das Spektrum von 10-Äthoxyphäophorbid; unabhängig von den Chinonen traten bei allen Ansätzen die gleichen Produkte auf, nur bei Diphenochinon entstand eine geringe purpurin- und porphyrinhaltige Vorfraktion.

Versuch zur Allomerisation von Methylphäophorbid a-oxim-zinkkomplexsalz.

Das Komplexsalz wird aus dem phasenproben-negativen Methylphäophorbid-oxim unter Stickstoff mit Aceton und Zinkacetat, Methylalkohol durch

20-minutiges Erhitzen dargestellt. Zur Kontrolle wurde bei einer Probe das Zink entfernt: Phasenprobe negativ; darauf wurde mit 16-proc. Salzsäure bei 95° die Oximgruppe verseift: Phasenprobe positiv. Bei der Komplexbildung ist also keine anderweitige Reaktion eingetreten. Das amorphe Komplexsalz wurde 20 Tage unter Stickstoff mit Chinon in Alkohol stehen gelassen und dann genau wie die nicht allomerisierte Probe aufgearbeitet. Das Spektrum ist nach Verseifung der Oximgruppe identisch mit dem von Methylphäophorbid; die Phasenprobe ist positiv. Also hat keine Allomerisation stattgefunden.

Versuche zur Chinon-allomerisation von Methylphäophorbid-zinksalz in einigen weiteren Lösungsmitteln.

Je 10 mg Substanz wurden in 10 ccm Lösungsmittel unter Stickstoff mit 20 mg Chinon versetzt. Durch Spektrum und Phasenprobe wurden die Endprodukte identifiziert: Es wurde gefunden

in Methylalkohol	nach 1 Woche	10-Methoxymethylphäophorbid
in Äthylalkohol	nach 1 Woche	10-Äthoxymethylphäophorbid
in Propylalkohol	nach 7 Wochen	Ausgangsmaterial
in i-Amylalkohol	nach 6 Wochen	Ausgangsmaterial
in Benzylalkohol	nach 9 Wochen	Ausgangsmaterial
in m-Dinitrobenzol + Alkohol	nach 9 Wochen	Ausgangsmaterial

Jod-allomerisation von Äthylchlorophyllid in Äthanol zu 10-Äthoxy-äthylphäophorbid (VIIa).

500 mg Äthylchlorophyllid a + b wurden in 400 ccm sauerstoffreiem Äthanol mit 500 mg Jod unter Stickstoff versetzt und 4 Tage geschüttelt. Danach wurde in Äther gegossen, mit Thiosulfat und Wasser Jod und Jodwasserstoff entfernt und mit 13—16-proc. Salzsäure die Hauptfraktion entzogen. Durch Chromatographie über Aluminiumoxyd mit Äther–Aceton wurde gereinigt und zur Analyse 2-mal aus Äther umkrystallisiert. Blättchen sintern bei 280°. Ausbeute 100 mg.

$C_{39}H_{44}O_6N_4$ (664.3) Ber. $1\,OCH_3$ 4,67 $2\,OC_2H_5$ 13,55
Gef. „ 4,60 „ 12,75.

Sauerstoff-allomerisation von Methylphäophorbid-Zinksalz in Äthanol.

400 mg Zinksalz werden 9 Tage mit Sauerstoff in 500 ccm Äthylalkohol geschüttelt. Danach wird in Äther gegeben, der Alkohol mit Wasser herausgewaschen, mit 18-proc. Salzsäure das Zink entfernt und der Auszug in den Äther zurückgetrieben. Die Hauptfraktion mit 12—15-proc. Salzsäure wird 3 Stunden mit 10-proc. Natronlauge geschüttelt, wobei sich viel Substanz unter Bildung von Unstabilem Chlorin 7 löst. Es wird wieder in Äther getrieben und verestert. Das Purpurin 7 krystallisiert aus Äther in Nadeln vom Schmelzp. 227°. Mischschmelzpunkt mit Purpurin 7-triester (226°) liegt bei 227°.

Der nichtalkalilösliche Teil der Hauptfraktion wird eingeengt und zur Analyse 4-mal aus Äther umkrystallisiert. Lanzetten, sintern bei 240°, schmelzen nicht bis 320°.

$C_{38}H_{42}O_6N_4$ (648.3) Ber. $2\,OCH_3$ 9,34 $1\,OC_2H_5$ 6,78 O 14,81
Gef. „ 9,34 „ 6,79 „ 15,76.

Das Spektrum ist identisch mit dem von 10-Äthoxy-phäophorbid anderer Darstellung.

Sauerstoff-allomerisation von Methylphäophorbid-Zinksalz in Aceton zu Unstabilem Chlorin 7 (Va) und 10-Oxy-phäophorbid (VIIb).

600 mg Zinksalz werden in 400 ccm alkoholfreiem Aceton gelöst und nach 14-tägigem Stehen an der Luft über Äther aufgearbeitet. Nach Zinkentfernung wird verestert, wobei Farbumschlag nach Grünbraun eintritt. Mit 13-proc. Salzsäure wird der Purpurinanteil, etwa die Hälfte der Gesamtmenge, entzogen; nach Chromatographie und 4-maligem Umkrystallisieren wurde das Purpurin 7 durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identifiziert. Die Fraktion mit 18-proc. Salzsäure wird nachverestert und eingeengt; sie konnte noch nicht krystallisiert erhalten werden. Nach 3-maligem Umfällen aus Äther schmilzt sie nicht bis 320°. Beim Schütteln der Ätherlösung geht die Substanz allmählich in die 10-proc. Natronlauge, wodurch das Vorliegen von 10-Oxyphäophorbid bewiesen ist.

$C_{36}H_{38}O_6N_4$ (622,3) Ber. $2\,OCH_3$ 9,96 Gef. $2\,OCH_3$ 10,30.

Das Spektrum ist identisch mit dem von 10-Oxyphäophorbid anderer Darstellung.

Sauerstoff-allomerisation von Methylphäophorbid-Zinksalz in Eisessig zu 10-Oxyphäophorbid a (VIIb).

200 mg Zinksalz werden in 100 ccm Eisessig gelöst und im Sauerstoffstrom 1 Stunde lang auf 100° erhitzt; dann ist die Phasenprobe negativ. Wie üblich wird der Eisessig und das Zink entfernt, dann mit 10-proc. Salzsäure eine Vorfraktion entzogen, mit 17-proc. Salzsäure die Hauptmenge entnommen, in frischen Äther überführt und nachverestert. Nun wird nochmals scharf fraktioniert, verestert, eingeengt und sofort chromatographiert. Die Substanz geht mit Aceton–Äther im Verhältnis 3 : 7 durch die Aluminiumoxydsäule. Sie konnte nur körnig erhalten werden, sintert bei 260° und schmilzt nicht bis 320°. Zur Analyse wurde 3-mal aus Äther umgefällt.

$C_{36}H_{38}O_6N_4$	Ber.	C 69,45	H 6,11	N 9,00	$2\,OCH_3$	9,98
(622,3)	Gef.	„ 69,28	„ 6,40	„ 8,97	„	9,47.

Das Spektrum in Äther ist identisch mit 10-Oxyphäophorbid.

Keine meßbare Drehung in Aceton.

Oxydation von Phäophorbid mit Jod in Alkohol zu 10-Äthoxyphäophorbid (VIIa).

500 mg Methylphäophorbid werden in 300 ccm Äthylalkohol mit 1 g Jod und 3 g Soda versetzt und 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Die Phasenprobe ist dann negativ. Man gießt in Äther und entfernt das Jod mit Thiosulfatlösung und entnimmt nach einer geringen Vorfraktion das Hauptprodukt mit 17-proc. Salzsäure. Zur Analyse wurde 3-mal aus Äther umkrystallisiert. Mikrokrystalline Blättchen, die bis 320° nicht schmelzen.

$C_{38}H_{42}O_6N_4$	Ber.	C 70,12	H 6,50	N 8,61	OCH_3	9,34	OC_2H_5	6,78
(650,3)	Gef.	„ 70,57	„ 6,86	„ 9,00	„	9,95	„	6,78.

Spektrum in Äther identisch mit 10-Äthoxyphäophorbid anderer Darstellung.

Zur Kenntnis der sog. Glucose-oxydase. III;

von *Wilhelm Franke.*

Mit 2 Figuren im Text.

[Mitteilung aus dem Institut für Organisch-chemische Technologie und Gärungschemie der Universität Würzburg.]

(Eingelaufen am 24. August 1943.)

In der vorausgegangenen II. Mitteilung[1]) war eine weitgehende — rund 600-fache — Anreicherung der Glucose-oxydase aus Schimmelpilzen beschrieben worden. Bei den reineren Präparaten hatte sich eine ausgesprochene Proportionalität zwischen Aktivität und Lactoflavingehalt gezeigt, so daß die Glucose-oxydase — besser als Glucose-aerodehydrase oder -oxhydrase bezeichnet — in die Gruppe der „gelben Fermente" eingereiht werden konnte. Auch die reinsten Präparate mit einer Atmungsgröße Q_{O_2} von 3000 unter Standard-, von 8000 unter optimalen Bedingungen, besaßen die schon in der I. Mitteilung[2]) für Rohpräparate ($Q_{O_2} < 30$) nachgewiesene Fähigkeit zur Reaktion sowohl mit Sauerstoff als auch mit Chinon und H-Acceptoren von Farbstoffcharakter[3]).

In der Zwischenzeit sind von anderer Seite weitere Untersuchungen an der Glucose-oxydase ausgeführt und zum Teil überraschende Ergebnisse mitgeteilt worden.

1. D. Müller[4]), der Erstbearbeiter der Glucose-oxydase[5]), schließt aus seinen Versuchen, „daß die Präparate der sogenannten Glucose-oxydase 2 Enzyme enthalten, eine *Glucose-oxhydrase*, die mit O_2 als Acceptor Glucose > Galactose > Mannose, aber nicht Xylose dehydriert, und eine anoxytrope *Glucose-dehydrase*, die mit 2,6-Dichlorphenol-indophenol als Acceptor Glucose > Xylose > Galactose > Mannose dehydriert".

Als Hauptargumente dieser Auffassung werden angegeben: „a) Es gibt kein konstantes Verhältnis zwischen Q_{O_2} und Reduktionszeit von Dichlorindophenol, b) es wurde gefunden, daß das O_2-reduzierende Enzym thermostabiler ist als das dichlorindophenol-reduzierende, c) es gibt einen Unterschied im

[1]) W. Franke u. M. Deffner, A. **541**, 117 (1939).
[2]) W. Franke u. F. Lorenz, A. **532**, 1 (1937).
[3]) Vgl. auch die methodische Monographie des Ferments von W. Franke bei Bamann-Myrbäck, Die Methodik der Fermentforsch., S. 2386f., (Leipzig 1941).
[4]) Enzymol. **10**, 40 (1941); vorl. Mitt. Naturwiss. **28**, 516 (1940).
[5]) Vgl. seine Zusammenfassung der älteren Arbeiten Erg. Enzymforsch. 5, 259 (1936).

Verhältnis der sog. Glucose-oxydase gegenüber d-Xylose, wenn O_2 und wenn Dichlorindophenol Acceptor ist, und d) eine zwar kleine Differenz im p_H-Optimum, wenn O_2 und wenn Dichlorindophenol Acceptor ist".

2. Nach Y. Ogura[1]) läßt sich aus *Aspergillus oryzae* eine — von der Anwesenheit einer Codehydrase gleichfalls unabhängige — Glucose-dehydrase zellfrei extrahieren, „welche im Gegensatz zu der Müller-Frankeschen Glucose-oxydase nicht direkt mit O_2 reagieren kann".

Als H-Acceptoren dieser Dehydrase fungieren Chinon, nichtsulfonierte Indophenole, Bindschedlers Grün und Thionin; es versagen — außer den sulfonierten Indophenolen — Methylenblau, Nilblau, Cresylblau, Toluylenblau, Indigotetrasulfonat und Cytochrom c. Es wird ferner auf den Unterschied im p_H-Optimum dieses Enzyms (7,8) gegenüber dem der „alten" Glucose-oxydase aus *Asp. niger* und *Pen. glaucum* (5,0) hingewiesen.

D. Müller[2]) konnte übrigens bei einer Nachprüfung die Befunde Oguras nicht bestätigen, wie er auch schon früher[3]) in *Asp. oryzae* die gewöhnliche Glucose-oxydase vermißt hatte.

Die genannten Veröffentlichungen veranlaßten mich, das durch den Krieg unterbrochene Studium der Glucose-oxydase wieder aufzunehmen. Die sowohl einander wie auch meinen früheren Mitteilungen zum Teil widersprechenden Angaben der beiden Autoren ließen sich dabei richtigstellen und einfache Deutungen für die scheinbar komplizierten Spezifitätsverhältnisse der Schimmelpilz-Glucose-dehydrasen verschiedener Herkunft geben.

Methodik.

1. Enzymmaterial.

In Anlehnung an das in der vorausgehenden Mitteilung entwickelte und an anderer Stelle[4]) für die Praxis kurz zusammengefaßte Verfahren wurden Enzympräparate sowohl aus den bekannten Pilzquellen *Asp. niger* und *Pen. glaucum* wie auch aus *Asp. oryzae* dargestellt[5]).

---

[1]) Act. phytochim. **11**, 127 (1939).

[2]) Vgl. Anm. 4, S. 111.

[3]) Vgl. Anm. 5, S. 111.

[4]) Anm. 3, S. 111.

[5]) Die verwendeten Pilzstämme entstammten folgenden Instituten: a) Gärungsphysiologisches Institut der Hochschule Weihenstephan (Prof. Dr. H. Schnegg); b) Pflanzenphysiol. Institut d. Versuchs- u. Forschungsanstalt Geisenheim (Prof. Dr. H. Schanderl); c) Institut f. Gärungsgewerbe Berlin (Prof. Dr. H. Fink); d) Institut f. Biochemie u. Nahrungsmittelchemie d. Deutschen T. H. Prag (Prof. Dr. K. Bernhauer); e) Botanisches Institut der T. H. München (Prof. Dr. F. Boas); f) Forschungslaboratorium der Firma Henkel & Co., Düsseldorf (Dr. H. Damm). Den Genannten sei für die kostenlose Überlassung von Kulturen bestens gedankt. Ein anderer Teil der verwendeten Stämme war vom Centraalbureau voor Schimmelcultures, Baarn, bezogen.

Im allgemeinen wurde das aus 10 Liter glucose- oder rohrzuckerhaltiger Nährlösung erhaltene, feinzermahlene Preßmycel (150—300 g) 2-mal mit je der 3-fachen Menge $^{m}/_{25}$—$^{m}/_{50}$-Na_2HPO_4-Lösung mehrere Stunden lang extrahiert, die zentrifugierte Lösung über Nacht im Schnelldialysator gegen destilliertes Wasser von 3° dialysiert und nach erneutem Zentrifugieren auf ein Volumen von 50—100 ccm i. V. bei 20—30° eingedampft. Auf das früher (a. a. O.) angegebene 5 Minuten lange Erhitzen dieser Lösung auf 65° wurde später verzichtet, da die hierdurch bei *Aspergillus*-Material erzielbaren Aktivitätssteigerungen recht unregelmäßig ausfielen und bei *Penicillium* sich meist sogar ins Gegenteil verwandelten (vgl. S. 116).

Bei *Asp. oryzae* wurde im allgemeinen die eingedampfte und zentrifugierte Fermentlösung als solche verwendet, bei den übrigen Pilzen durch Fällung mit dem 10-fachen Volumen eiskalten Alkohol–Äther-Gemisches (2 : 1) in ein haltbares Trockenpräparat übergeführt. Weitere Reinigung des letzteren erfolgte nach dem Wiederauflösen durch fraktionierte Acetonfällung.

Es gelang nur mit Schwierigkeit und bei einzelnen Pilzstämmen, die früher beschriebenen hochaktiven Präparate wieder zu erhalten. Es geht dies wohl auf ein z. T. durch die Kriegsverhältnisse bedingtes Zusammenwirken verschiedener Umstände zurück, wie „Entartung" der Stammkulturen (vgl. II. Mitteilung) infolge zu seltenen Überimpfens, „Gärungsumschaltung" durch zeitenweise zu saure Nährlösungen[1]), vorwiegende Verwendung ziemlich unreiner technischer Glucose statt der früher verwendeten reinen bzw. statt Rohrzuckers und dergl.[2]). Die Resultate besserten sich wieder, als ein rein weißes technisches Glucosepräparat und z. T. auch Rohrzucker verwendet werden konnte und außerdem zur Nährlösung 5% Hefewasser (als Vitamin- und Wuchsstoffquelle) zugegeben wurde. Stämme von *Pen. glaucum* zeigten übrigens auf die Dauer konstantere Leistung als solche von *Asp. niger*, was wohl z. T. auf die geringere p_H-Empfindlichkeit des Gluconsäurebildungsvermögens von *Penicillium* zurückgeht[1]).

In einigen Fällen wurde versuchsweise außer dem Mycel auch das *Kulturfiltrat* auf Enzym aufgearbeitet. Es ergab sich, daß es ähnliche Fermentmengen enthielt wie das Mycel, wenn auch von geringerem Reinheitsgrad. Die Aufarbeitung der noch zuckerhaltigen Nährlösung erfolgte in der Weise, daß sie zunächst mehrere Tage bei 2—4° in Cellophanschläuchen gegen destilliertes Wasser dialysiert, dann i. V. eingedunstet und schließlich im Schnelldialysator über Nacht nochmals gründlich dialysiert wurde. Die Fällung mit Alkohol–Äther geschah in der üblichen Weise.

In der folgenden kleinen Tabelle ist das Ergebnis zweier solcher vergleichenden Aufarbeitungen von Mycel und Kulturfiltrat zusammengestellt. Sie enthält Angaben über Gewichtsmenge (mg), Aktivität (Q_{O_2}) und Enzymeinheiten (E.E. = mg . Q_{O_2}) des gewonnenen Materials.

---

[1]) Vgl. K. Bernhauer, „Oxydative Gärungen" in Nord-Weidenhagen, Handb. d. Enzymol. II, 1080ff. (Leipzig 1940).

[2]) Vgl. auch eine von C. Wehmer [Bio. Z. **197**, 418 (1928)] beschriebene Umstellung von *Asp. fumaricus* von Fumarsäure- auf Gluconsäure-Gärung.

Tabelle 1.

Glucose-oxydase in Mycel und Kulturfiltrat.

	Mycel			Kulturfiltrat		
	mg	Q_{O_2}	E.E.	mg	Q_{O_2}	E.E.
Pen. glaucum I	1376	30,3	41700	4254	12,7	54000
Pen. glaucum II	1011	54,9	55500	1380	41,2	56900

Zu den folgenden Versuchen gelangten im allgemeinen Präparate von *Asp. niger* und *Pen. glaucum* mit Q_{O_2}-Werten zwischen 10 und 540 zur Verwendung, während Müller im Aktivitätsbereich zwischen 7 und 123 gearbeitet hatte. Von der geringen, durch Ogura übersehenen O_2-Aktivität der *Asp. oryzae*-Darstellungen wird später noch die Rede sein.

2. Aktivitätsbestimmung.

Die Aktivitätsprüfung erfolgte bei 30° teils mit *Sauerstoff*, teils mit *Chinon* und verschiedenen *Farbstoffen* als Acceptoren.

a) Der allgemeine Ansatz der *O_2-Versuche*, die nach der Warburg-Methodik in Luft ausgeführt wurden, war: 1 ccm Enzymlösung, 1 ccm m-Glucose, 2 ccm $^m/_5$-Phosphatpuffer p_H 6,8, 1 ccm H_2O.

Kontrollen mit 1 ccm H_2O statt Glucose liefen stets mit.

b) Der Ansatz der *Chinon-Versuche* war folgender: 1 ccm Enzymlösung, 2 ccm 2 m-Glucose, 1 ccm $^m/_5$-Phosphatpuffer p_H 6,0, 1 ccm $^m/_{20}$-Chinon.

Die Versuche liefen in evakuierten Thunberg-Röhren. Nach bestimmten Zeiten wurde der Inhalt je eines Röhrchens zu einem Gemisch von 5 ccm 10-proc. KJ-Lösung + 5 ccm m-H_2SO_4 gegeben und die Jodausscheidung mit $^n/_{10}$-$Na_2S_2O_3$ aus der Mikrobürette titriert.

Als Kontrollversuche dienten meist Vollansätze mit gekochter Enzymlösung, bisweilen auch solche mit aktivem Enzym ohne Glucose.

c) Die Ansätze der *Farbstoff-Versuche*, die nach der Thunbergschen Entfärbungsmethodik durchgeführt wurden, hatten zumeist folgende Zusammensetzung: 1 ccm Enzymlösung, 2 ccm 2 m-Glucose, 1 ccm $^m/_5$-Phosphatpuffer p_H 6,8, 1 ccm $^m/_{1000}$-Farbstofflösung.

Bei Farbstoffen geringerer Färbungsintensität (Indophenole, Pyocyanin) wurde die Konzentration bisweilen auf das Doppelte erhöht. Leerversuche mit Enzym ohne Glucose liefen stets mit.

Die obigen Ansätze werden später bisweilen als *Normal-* oder *Standardansätze* zitiert werden.

Versuche.

1. Zur Frage nach dem Vorkommen zweier Glucosedehydrasen in Asp. niger und Pen. glaucum.

Überschlagsrechnungen an orientierenden Parallelversuchen mit Sauerstoff, Chinon und 2,6-Dichlorphenol-indophenol, die am gleichen Enzym unter den vorstehend mitgeteilten Konzentrations-

bedingungen ausgeführt worden waren, hatten ergeben, daß der Verbrauch des Chinons mit wenigstens der doppelten Geschwindigkeit erfolgt wie der des Sauerstoffs, während die Farbstoffreduktion um etwa eine Größenordnung langsamer abläuft als die O_2-Reaktion. Schon aus diesem Grunde schien Chinon ein geeigneterer Acceptor zu sein als das von Müller verwendete Tillmanssche Reagens, wozu noch kam, daß die Verfolgung des Chinontiters im Gegensatz zur Entfärbungsmethodik auch einen Einblick in die Kinetik der Acceptorreaktion zu vermitteln vermochte. Daran, daß Chinon- und Farbstoffhydrierung durch das gleiche Ferment katalysiert würden, bestand ja wohl von vornherein kein Zweifel.

a) Chinon- und Sauerstoff-Test bei verschiedenen Präparaten.

Als erstes wurde daher eine Reihe verschiedener Pilzpräparate vergleichend auf ihre Aktivität gegenüber Sauerstoff und Chinon geprüft. Die Enzympräparate, deren Q_{O_2}-Werte um mehr als das 50-fache variierten, waren aus mindestens 7 verschiedenen *Asp. niger*-Stämmen und 3 verschiedenen *Pen. glaucum*-Stämmen gewonnen worden. Die nachstehenden Tab. 2 und 2a sowie Fig. 1 zeigen das Ergebnis dieser Versuche.

Die Tabellen enthalten der Reihe nach folgende Angaben: 1. die Atmungsgröße Q_{O_2} (= cmm O_2/mg Enzym·Stde.) des Präparats; 2. die im Chinon-Versuch eingesetzte Enzymmenge in mg; 3. den (um den Leerwert korr.) Chinon-Ausgangstiter a in ccm $^n/_{10}$; 4. die nach verschiedenen Zeiten (in Minuten) noch vorhandenen Chinonmengen b_t im gleichen Maße; 5. die aus den b_t-Werten nach der Gleichung $k_t = 1/t \cdot \log a/b_t$ berechneten Reaktionskonstanten k_t; 6. den Mittelwert k_{Ch} der Reaktionskonstanten; 7. den auf die Gewichtseinheit bezogenen Wert von k_{Ch}; 8. den Quotienten $\frac{Q_{O_2}}{k_{Ch}/mg}$.

Tabelle 2.
Asp. niger

Q_{O_2}	10	26	59	125	210	238	371
mg	4	4	4	4	1	0,5	0,2
a	1,33	1,33	1,10	1,10	1,10	1,20	1,20
b_{10}	1,22	1,11	0,67	0,32	0,54	0,85	0,95
b_{20}	1,0	0,80	0,37	—	0,40	0,75	0,84
b_{30}	—	0,58	0,14	—	0,22	0,60	0,71
k_{10}	0,004	0,008	0,022	0,053	0,031	0,015	0,010
k_{20}	0,006	0,011	0,024	—	0,022	0,011	0,008
k_{30}	—	0,012	0,026	—	0,023	0,010	0,008
k_{Ch}	0,005	0,010	0,024	0,053	0,025	0,012	0,009
k_{Ch} mg	0,0013	0,0025	0,006	0,013	0,025	0,024	0,045
$\frac{Q_{O_2}}{k_{Ch}/mg}$	7700	10400	9800	9600	8400	9900	8300

Tabelle 2a.

Pen. glaucum.

Q_{O_2}	118	247	540
mg	1	1	0,2
a	0,96	0,93	0,96
b_{10}	0,96	0,56	0,68
b_{20}	0,57	0,24	0,40
b_{30}	0,42	0,06	0,22
k_{10}	0,015	0,022	0,015
k_{20}	0,011	0,029	0,019
k_{30}	0,012	0,039	0,021
k_{Ch}	0,013	0,030	0,018
k_{Ch}/mg	0,013	0,030	0,09
$\frac{Q_{O_2}}{k_{Ch}/mg}$	9100	8300	6000

In Fig. 1 ist auf der Abscisse die spezifische Wirksamkeit der Präparate gegen O_2, Q_{O_2}, auf der Ordinate die spezifische Wirksamkeit gegen Chinon, k_{Ch}/mg, aufgetragen.

Das Ergebnis der Versuchsreihen ist trotz der art- und stammesmäßigen Verschiedenheit der Enzymquellen und trotz der ums Vielfache variierten Aktivität der Enzympräparate vollkommen eindeutig: Sauerstoff- und Chinon-Aktivität der Fermentproben gehen einander parallel bzw. stehen in linearer Abhängigkeit voneinander (Fig. 1).

b) Chinon- und Sauerstoff-Test bei wärmebehandelten Präparaten.

Es war nach diesem Ergebnis von naheliegendem Interesse, nachzuprüfen, ob sich der durch Erhitzung des Enzyms hervorgerufene Aktivitätsverlust auf O_2- und Acceptor-Reaktion in quantitativ verschiedener Weise auswirkt, wie dies Müller (Anm. 4, S. 111) behauptet. Es wurden zu diesem Zweck Enzymproben verschiedener Herkunft und Aktivität in wäßriger Lösung jeweils 30 Minuten auf bzw. 60, 65 oder 70° erwärmt und nach raschem Abkühlen auf ihre Aktivität gegen O_2 und Chinon in üblicher Weise geprüft.

Als Nebenresultat ergab sich bei diesen Versuchen, daß der von Müller (Anm. 5, S. 111) für Rohpräparate ($Q_{O_2} \leqq 5$) angegebenen *Tötungstemperatur* [nach der v. Eulerschen Definition[1])] von 73° keine generelle Gültigkeit zukommt. Ich fand beispielsweise für *Asp. niger*-Präparate mit einer Atmungsgröße zwischen 120 und 360 Tötungstemperaturen von rund 63°, für *Pen.*

[1]) H. v. Euler, Allg. Chemie d. Enzyme, I, 272 (München 1925).

glaucum-Präparate ähnlichen Aktivitätsbereichs — mit ziemlich schlechter Reproduzierbarkeit — solche von 56—58°. Dies hängt wohl mit Unterschieden in der Natur der Proteinkomponente je nach dem Fermentvorkommen zusammen[1]).

In der nachfolgenden Tab. 3 und in Fig. 2 ist das Ergebnis der Aktivitätsbestimmungen an erhitzten Präparaten in der früheren Darstellungsweise zusammengestellt.

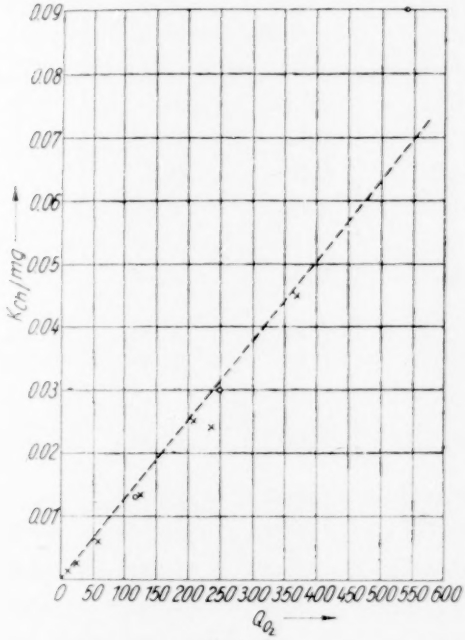


Fig. 1.

Beziehung zwischen spezifischer Sauerstoff- und Chinon-Aktivität (Q_{O_2} und k_{Ch}/mg) von Enzympräparaten aus *Asp. niger* (×) und *Pen. glaucum* (○).

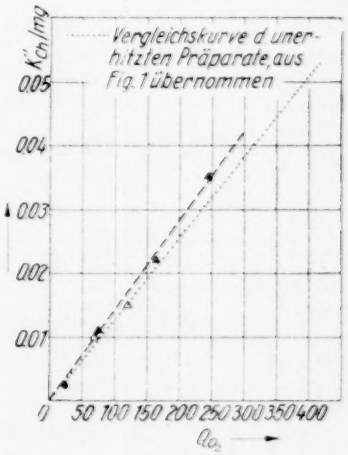


Fig. 2.

Beziehung zwischen spezifischer Sauerstoff- und Chinon-Aktivität von erhitzten Enzympräparaten aus *Asp. niger* (▲ 60°, △ 65°, △ 70°) und *Pen. glaucum* (● 60°).

Die sich auf das erhitzte Präparat beziehenden Q_{O_2}- und k_{Ch}-Werte sind mit einem Index versehen. Die Werte für die unerhitzten Präparate sind den Tab. 2 und 2a entnommen.

Das Ergebnis der Versuche mit erhitzten Enzympräparaten schließt sich widerspruchslos demjenigen der vorausgegangenen Versuchsreihen an: Die durch Erhitzen bewirkte partielle Inaktivierung betrifft O_2- und Chinon-Reaktion — unabhängig von Herkunft und Aktivität des der Behandlung unterworfenen Fermentmaterials — im selben Ausmaße. Auch der Proportionalitätsfaktor zwischen O_2- und Chinon-Aktivität ist, wie in Fig. 2 nochmals

[1]) Vgl. hierzu die ähnlichen Verhältnisse bei der pflanzlichen Oxaloxydase: W. Franke, F. Schumann u. B. Banerjee, H. **278**, 24 (1943).

eigens dargetan, bei erhitzten Enzymen innerhalb der Fehlergrenze derselbe wie bei unerhitzten.

Tabelle 3.

Auf t^0 erhitzte Präparate von *Asp. niger* und *Pen. glaucum*.

Enzymquelle	Asp. niger					Pen. glaucum
t^0	60°	60°	60°	65°	70°	60°
Q'_{O_2}	75	165	245	123	70	25
Q_{O_2}	125	238	371	371	371	247
Q'_{O_2}/Q_{O_2}	0,60	0,69	0,66	0,33	0,19	0,10
mg	2,5	0,5	0,2	0,2	0,2	1,0
a	0,92	0,95	0,95	1,05	1,25	0,92
b_{10}	0,53					
b_{15}		0,60	0,72	0,94	1,14	—
b_{20}	0,32					
b_{30}	0,10	0,50	0,62	0,85	1,06	0,19
b_{60}	—	0,21	0,29	0,61	1,00	0,025
k'_{10}	0,025					
k'_{15}		0,013	0,008	0,003	0,003	—
k'_{20}	0,027					
k'_{30}	0,033	0,009	0,006	0,003	0,002	0,023
k'_{60}	—	0,011	0,009	0,004	0,002	0,026
k'_{Ch}	0,028	0,011	0,007	0,003	0,002	0,025
k'_{Ch}/mg	0,011	0,022	0,0035	0,0015	0,001	0,0025
$\frac{Q'_{O_2}}{k'_{Ch}/mg}$	6800	7500	7000	8200	7000	10000
$\frac{Q_{O_2}}{k_{Ch}/mg}$	9600	9900	8300	8300	8300	8300

c) Chinon- und Sauerstoff-Test mit verschiedenen Zuckern.

Nach Müller nimmt die enzymatische Angreifbarkeit von Zuckern in Gegenwart von O_2 in der Reihenfolge Glucose > Galactose > Mannose ab, während Xylose überhaupt nicht angegriffen werden soll; mit 2,6-Dichlorphenol-indophenol als Acceptor wird die Reihenfolge Glucose > Xylose > Galactose > Mannose angegeben.

Ich habe die quantitativen Verhältnisse in den üblichen Standardansätzen (S. 114) mit O_2 und Chinon nachgeprüft und finde in *beiden* Fällen die Reihenfolge Glucose > Galactose > Mannose > Xylose.

Die 3 Hexosen stammten von Merck, die Xylose von Schuchardt. Die im O_2-Versuch an einem mäßig aktiven Präparat ($Q_{O_2} = 160$) erhaltenen Resultate stehen in guter quantitativer Übereinstimmung mit den vor 4 Jahren

von Franke und Deffner an einem hochaktiven Präparat ($Q_{O_2} = 2000$) gewonnenen.

Nachstehend (Tab. 4) folgt ein Auszug aus den Versuchsdaten in der üblichen Anordnung.

Stets gelangten 10 mg Enzym (Q_{O_2} 160) zum Einsatz, mit Ausnahme des Chinon–Glucose-Ansatzes, der mit 1 mg lief. Wiederholung sowohl der Sauerstoff- wie der Chinon-Reihe lieferte befriedigend übereinstimmende Resultate.

Tabelle 4.

Verschiedene Substrate.

Zucker	Glucose	Galactose	Mannose	Xylose
Q_{O_2}	160	18	13	10
Chinon:				
a	0,85	0,95	0,85	0,95
b_{60}	0,04	0,49	0,57	0,73
k_{Ch}	0,022	0,0048	0,0029	0,0019
k_{Ch}/mg	0,022	0,00048	0,00029	0,00019
$\frac{Q_{O_2}}{k_{Ch}/mg}$	7300	38000	45000	53000

Während der Aktivitätsquotient O_2/Chinon bei der Glucose mit den früher gefundenen Werten übereinstimmt, liegt er bei den anderen Zuckern fast eine Größenordnung höher. Eine stichhaltige Erklärung läßt sich einstweilen noch nicht geben. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß im Falle der Glucose die O_2-Absorption aus inneren (mit dem Wirkungsmechanismus des Enzyms zusammenhängenden) Gründen mit der Chinon-Reaktion nicht Schritt halten kann[1]).

d) Chinon- und Sauerstoff-Test bei verschiedenem p_H.

Die von Müller beobachtete Differenz von etwa einer p_H-Einheit im Optimum von Indophenol- und Sauerstoff-Reaktion (p_H 4—4,5 gegen p_H 5—6) dürfte wohl für die Frage der Identität der katalytischen Agenzien ziemlich bedeutungslos sein. Immerhin wurden der Vollständigkeit halber die entsprechenden Verhältnisse bei Chinon- und Sauerstoff-Reaktion geprüft (Tab. 5).

Chinon- und O_2-Ansätze hatten die übliche Zusammensetzung (S. 114), mit Ausnahme des Puffers; bei p_H 6 und 7 wurde $^m/_5$-Phosphat, zwischen p_H 3,4 und 6 $^m/_2$-Acetat zugesetzt. Die Chinon-Versuche liefen mit 1 mg, die O_2-Versuche mit 10 mg eines Aspergillus-Enzyms von $Q_{O_2} = 110$.

[1]) Daß nicht äußere (physikalische) Faktoren geschwindigkeitsbegrenzend wirken, geht u. a. daraus hervor, daß bei Ersatz von Luft durch reinen O_2 Glucose- und Mannose-Oxydation in ungefähr gleichem Ausmaß — nämlich aufs $2^1/_2$-fache — beschleunigt werden.

Tabelle 5.
p_H-Abhängigkeit.

p_H	3,4	4	5	6		7
				Ac	Ph	
Q_{O_2}	96	111	122	111	122	106
a	0,96	0,96	0,96	0,96	0,96	0,96
b_{15}	0,67	0,62	0,59	0,59	0,54	0,61
k_{Ch}/mg	0,0105	0,0125	0,0140	0,0140	0,0165	0,0130
$\frac{Q_{O_2}}{k_{Ch}/mg}$	9100	8900	8700	7900	7400	8200

Innerhalb der Fehlergrenzen zeigen Chinon- und Sauerstoff-Reaktion dieselbe geringe p_H-Abhängigkeit.

Es fällt auf, daß letztere — bei erhaltener Lage des Optimums — wesentlich geringer ist als sie in der I. Mitteilung beobachtet worden war. Ob dies auf die z. T. andere Wahl des Puffers und seine erhöhte Konzentration oder die Verwendung aktiveren Ferments zurückgeht, wäre noch zu prüfen.

e) Versuche mit Farbstoff-Acceptoren.

Obwohl in den vorstehend mitgeteilten Versuchen keinerlei Anhaltspunkte für die von Müller behauptete Sonderexistenz von Glucose-*aero*dehydrase *und -anaero*dehydrase in Pilzpräparaten erhalten werden konnten, wurden doch in Anlehnung an die Müllerschen Originalangaben einige Entfärbungsversuche mit *2,6-Dichlorphenol-indophenol* angestellt; als diese nicht ganz eindeutige Resultate lieferten, wurden noch einige der üblichen Redoxindicatoren (*Toluylenblau*, *Thionin*, *Pyocyanin*), deren gute Acceptoreigenschaften in der II. Mitteilung nachgewiesen worden waren, in den Kreis der Untersuchung gezogen.

Anders als bei Chinon trat hier im allgemeinen *keine* exakte Proportionalität zwischen O_2- und Acceptor-Reaktion auf, und zwar sowohl bei nicht vorbehandelten wie bei erhitzten Fermentpräparaten. *Qualitativ* ließen sich also die Beobachtungen Müllers am 2,6-Dichlorphenol-indophenol bestätigen; *quantitativ* waren indes die Abweichungen von der Proportionalität in meinen Versuchen zumeist kleiner als in den seinigen.

In den folgenden Tabellen werden zunächst einmal die mit den einzelnen Farbstoffen erhaltenen Ergebnisse zusammengestellt.

Die Anordnung der Versuchsdaten ist im wesentlichen die früher bei den Chinonversuchen gewählte. Als Maß der Reaktionsgeschwindigkeit dient hier jedoch die reziproke Entfärbungszeit $1/t$. Im allgemeinen war die Entfärbungszeit t_0 der glucosefreien Kontrollen t gegenüber zu vernachlässigen.

Wo dies nicht der Fall war (wie z. B. bei Toluylenblau), wurde die Entfärbungszeit nach der Beziehung $t_{korr.} = \frac{1}{1/t - 1/t_0}$ korrigiert.

(A) oder (P) neben bzw. unter dem Wert der Atmungsgröße bedeutet, daß es sich um ein *Aspergillus-* oder *Penicillium*-Präparat handelt.

Tabelle 6.

2,6-Dichlorphenol-indophenol (1 ccm $^{m}/_{500}$)

Q_{O_2}	59 (A)	71 (A)	80 (P)		107 (A)		125 (A)			130 (P)			464 (P)	
mg	18	25	10	20	10	15	12	20	50	5	10	20	10	20
t (Min.)	17	15	24	13	27	20	14	9	3	68	37	19	6	3,5
$1/t$	0,059	0,067	0,042	0,077	0,037	0,050	0,072	0,11	0,33	0,015	0,027	0,053	0,17	0,29
$\frac{1}{t \cdot mg} \cdot 10^{-3}$	3,3	2,7	4,2	3,9	3,7	3,3	6,0	5,5	6,6	3,0	2,7	2,7	17	15
$\frac{Q_{O_2}}{1} \cdot 10^{3}$	18	26	19	20	29	33	21	23	19	43	48	48	27	31
$\frac{Q_{O_2}}{t \cdot mg}$			19,5		31		31			46			29	

Tabelle 7.

Toluylenblau (1 ccm $^{m}/_{1000}$)

Q_{O_2}	71 (A)	125 (A)			238 (A)	371 (A)
mg	30	10	20	30	10	5
t (Min.)	19	26	12	8	12	18
$1/t$	0,053	0,039	0,083	0,13	0,083	0,056
$\frac{1}{t \cdot mg} \cdot 10^{-3}$	1,8	3,9	4,2	4,3	8,3	11,2
$\frac{Q_{O_2}}{1} \cdot 10^{3}$	40	32	30	29	29	33
$\frac{Q_{O_2}}{t \cdot mg}$		30				

Tabelle 8.

Thionin (1 ccm $^{m}/_{1000}$).

Q_{O_2}	80 (P)			100 (A)			107 (A)		130 (P)	464 (P)		
mg	10	20	40	15	20	25	10	20	20	5	10	20
t (Min.)	55	24	13	30	26	20	30	16	19	13	6	3
$1/t$	0,018	0,042	0,077	0,033	0,039	0,050	0,033	0,063	0,053	0,077	0,17	0,33
$\frac{1}{t \cdot mg} \cdot 10^{-3}$	1,8	2,1	1,9	2,2	2,0	2,5	3,3	3,2	2,7	15,4	17,0	16,5
$\frac{Q_{O_2}}{1} \cdot 10^{3}$	45	38	42	45	50	40	33	34	48	30	27	28
$\frac{Q_{O_2}}{t \cdot mg}$		42			45			33,5			28	

Tabelle 9.

Pyocyanin (1 ccm $^{m}/_{500}$).

Q_{O_2}	80 (P)		107 (P)		130 (A)	217 (P)
mg	20	40	15	30	30	20
t (Min.)	32	15	68	25	19	6
$1/t$	0,031	0,067	0,015	0,040	0,053	0,167
$\frac{1}{t \cdot mg} \cdot 10^{-3}$	1,5	1,7	1,0	1,3	1,8	8,4
$\frac{Q_{O_2}}{\frac{1}{t \cdot mg}} \cdot 10^{3}$	53	47	107	82	72	26
	50		95			

Ein Vergleich der jeweils in der letzten Reihe verzeichneten Verhältnisse von O_2- und Farbstoff-Aktivität — Beziehungen zwischen den Zahlenwerten *verschiedener* Farbstoffe sind nicht vorhanden und auch nicht zu erwarten — illustriert das oben Gesagte.

Beim *2,6-Dichlorphenol-indophenol* variieren die Aktivitätsquotienten O_2/Farbstoff im Verhältnis 1 : 2,5, während sich aus den Angaben Müllers für den Aktivitätsbereich von Q_{O_2} 7—123 ein Streuungsverhältnis von 1 : 7 errechnet. Bei den übrigen untersuchten Farbstoffen liegt die Variationsbreite zwischen 1 : 1,4 und 1 : 3,6.

Eine vollkommen befriedigende Deutung der mangelhaften Proportionalität zwischen O_2- und Farbstoffaktivität vermag im Augenblick nicht gegeben zu werden. Nur zum kleineren Teil dürfte die Erscheinung mit der geringeren Genauigkeit der Entfärbungsmethodik gegenüber der titrimetrischen Verfolgung des Chinonverbrauchs zusammenhängen. Wesentlicher scheint eine während der Acceptorreaktion erfolgende *Enzymschädigung* zu sein, die anscheinend von Enzym zu Enzym und von Farbstoff zu Farbstoff verschieden ist. In diese Richtung weisen zum mindesten einige Versuche über den Einfluß einer der eigentlichen Acceptorreaktion vorausgehenden Inkubation von Fermentlösungen mit Farbstoffen (Tab. 10).

Im einzelnen wurde so verfahren, daß zunächst im kompletten Ansatz die Entfärbungszeit t festgestellt wurde. Dann wurde ein zweiter glucose*freier* Ansatz genau so lange im Thunberg-Röhrchen im Thermostaten gehalten und anschließend erst, nach Zugabe der Glucose, die Entfärbungszeit t' gemessen. t_0 war stets so viel länger, daß es im Vergleich mit t und t' vernachlässigt werden konnte. In der folgenden Tabelle ist die Berechnung des Quotienten t'/t, der ein Maß für die Fermentschädigung durch den Farbstoff darstellt, für verschiedene Enzympräparate und Farbstoffe wiedergegeben.

Tabelle 10.

Entfärbungsversuche ohne (t) und mit (t') vorheriger Inkubation.

Q_{O_2}	56 (A)	89 (P)	110 (A)	176 (P)	178 (A)	350 (P)
	2,6-Dichlorphenol-indophenol (1 ccm $^{m}/_{1000}$).					
mg	25	25	25	25	25	5
t	17	11	17	4	11	8
t'	47	12	17	5	24	14
t'/t	2,8	1,1	1,0	1,3	2,2	1,8
	Thionin (1 ccm $^{m}/_{1000}$)					
mg	25	25	25	15	25	5
t	41	14	17	18	10	19
t'	80	29	25	21	25	37
t'/t	2,0	2,1	1,5	1,2	2,5	2,0
	Pyocyanin (1 ccm $^{m}/_{1000}$)					
mg	25	25	17,5	15	25	5
t	52	24	22	16	24	14
t'	57	42	32	20	28	15
t'/t	1,1	1,8	1,5	1,3	1,2	1,1

Wie klar ersichtlich, gibt es neben Fällen, wo vorherige Bebrütung des Enzyms mit dem Farbstoff fast ohne Einfluß auf die Entfärbungszeit ist, solche, wo die Inkubation eine erhebliche Verlängerung der Entfärbungszeit mit sich bringt. Beziehungen dieser Enzymschädigung zu Herkunft und Aktivität des Ferments sowie ein Parallelismus im Verhalten der verschiedenen Farbstoffe sind nicht zu erkennen.

Immerhin läßt sich sagen, daß die Enzymschädigung, gemessen durch den Quotienten t'/t, *im Durchschnitt* beim Pyocyanin wesentlich kleiner ist als bei den beiden anderen geprüften Farbstoffen. Ähnlich wie Thionin verhält sich nach einigen orientierenden Versuchen auch das chemisch verwandte, doch langsamer reduzierte *Methylenblau*. Vielleicht hängt die trotz tieferen Potentials überlegene Reaktionsgeschwindigkeit des Pyocyanins gegenüber dem Methylenblau (vgl. II. Mitteilung) z. T. mit der Geringfügigkeit der Fermentschädigung, welch letztere ja stets auch in die normale Acceptorreaktion eingeht, zusammen.

Zu berücksichtigen ist in diesem Zusammenhang auch, daß die Farbstoffe im Vergleich zum Chinon höhermolekular und leichter adsorbierbar sind und darum wohl auch stärker vom kolloidalen Zustand bzw. dem Dispersitätsgrad der Fermentlösungen in ihrer Wirkung abhängig sein werden. Hierher gehört auch das Ergebnis nachstehender beider Versuchsreihen, in denen die Wirksamkeit zweier Enzympräparate gegenüber O_2 und einigen Farbstoffen

einmal *vor dem Erhitzen*, das andere Mal *nach halbstündigem Erwärmen* in Lösung auf 60 bzw. 65° geprüft wurde.

Ansätze im übrigen wie früher Tab. 6—9. Entfärbungszeiten t in Minuten.

Tabelle 11.

Erhitzung auf 60°.

Aktivitätsmaß	Q_{O_2}	t 2,6-Dichlorphenol-indophenol	t Toluylenblau	t Thionin
mg Enzym . . .	10	20	20	20
unerhitzt	100 (A)	4	13	6
erhitzt	65	24	26	20
$\frac{\text{Aktivität}_{\text{unerh.}}}{\text{Aktivität}_{\text{erh.}}}$.	1,5	6,0	2,0	3,3

Tabelle 12.

Erhitzung auf 65°.

Aktivitätsmaß	Q_{O_2}	t 2,6-Dichlorphenol-indophenol	t Toluylenblau	t Thionin	t Pyocyanin
mg Enzym . . .	10	60	30	45	40
unerhitzt . . .	350(A)	3,5	28	7	4
erhitzt	112	26	90	28	21
$\frac{\text{Aktivität}_{\text{unerh.}}}{\text{Aktivität}_{\text{erh.}}}$.	3,1	7,5	3,2	4,0	5,2

Wie ersichtlich, nimmt beim Erhitzen die Indophenol-Aktivität des Enzyms wesentlich stärker ab als die O_2-Aktivität, wobei die Größe der Effekte mit den von Müller angegebenen ungefähr übereinstimmt. Die übrigen geprüften Farbstoffe fügen sich hinsichtlich ihres Verhaltens gegenüber erhitztem Ferment mit wechselnden Zahlenwerten zwischen Sauerstoff und 2,6-Dichlorphenol-indophenol ein.

Nun ändert sich aber zweifellos der kolloide Charakter der Enzymlösung weitgehend beim Erhitzen, wie sich schon an der zunehmenden Trübung und später sogar Flockung erkennen läßt. Man kann sich vorstellen, daß Adsorption des Farbstoffacceptors an inaktiviertes Enzym oder inaktives koaguliertes Eiweiß zu stärkeren Reaktionsverzögerungen führt, als dies bei den kleineren Molekülen des Sauerstoffs oder Chinons zu erwarten und zu beobachten ist.

Die Frage, ob durch das Erwärmen des Enzyms eine *Labilisierung* gegenüber dem schädigenden Einfluß der Farbstoffe bewirkt

werde, ließ sich nicht eindeutig beantworten: wohl war bei einigen Fermentpräparaten der Quotient t'/t nach dem Erhitzen erhöht, in der Mehrzahl der Fälle hielten sich die Änderungen bei Erhitzung aber innerhalb der Fehlergrenzen.

Aus den früher beschriebenen Chinon-Versuchen war einwandfrei hervorgegangen, daß O_2- und *chinon-hydrierendes Ferment* identisch sind. Wollte man die Ergebnisse am Indophenol und den übrigen Farbstoffen im Müllerschen Sinne werten, dann müßte man annehmen, daß von diesem Ferment das *farbstoff-hydrierende* verschieden ist, ja daß es eventuell eine ganze Reihe solcher farbstoffreduzierender Fermente gebe, da ja die mit den einzelnen Farbstoffen an Enzympräparaten verschiedener Herkunft und Vorbehandlung erhaltenen Ergebnisse auch nicht quantitativ zusammenstimmen. Eine derartige Annahme ist aber denkbar unwahrscheinlich, da die hierbei geforderte strenge Acceptorspezifität von auf den gleichen Donator eingestellten Dehydrasen bisher ohne jedes Beispiel ist[1]). Ungleich wahrscheinlicher erscheint demgegenüber die Annahme, daß es nur *eine* Glucose-aerodehydrase mit der gleichzeitigen Fähigkeit zur Reaktion mit O_2, Chinon und Farbstoffen gibt, und daß die im letzteren Falle beobachteten lediglich quantitativen Besonderheiten auf sekundäre Ursachen im Enzymsystem zurückgehen.

2. Zur Frage nach dem Vorkommen einer Glucose-anaerodehydrase in Asp. oryzae.

Auffallenderweise hatte Müller das an sich im Einklang mit seiner Theorie stehende, von Ogura für *Asp. oryzae* behauptete isolierte Vorkommen einer Glucose-*anaero*dehydrase nicht bestätigen können; nach seinen Angaben war in Versuchen an Preßsäften aus dem genannten Pilz die Entfärbungszeit von 2,6-Dichlorphenol-indophenol mit und ohne Glucose genau dieselbe. Wie Müller vermutet, „ist vielleicht der Unterschied zwischen diesen Befunden und denen von Ogura in Rassenunterschieden zu suchen".

Es erschien mir bei dieser Sachlage nicht ohne Interesse, das enzymchemische Verhalten verschiedener *Oryzae*-Stämme vergleichend zu prüfen.

Insgesamt gelangten 5 Stämme zur Untersuchung, 3 aus Baarn, je einer aus Düsseldorf und Geisenheim (vgl. Anm. 5, S. 112). Nährlösung war die von Ogura angegebene, bestehend aus 60 g Saccharose (oder Glucose), 2 g NH_4NO_3, 2 g $MgSO_4 \cdot 7H_2O$, 5 g KH_2PO_4 und einer Spur $FeCl_3$ im Liter; später wurde nach den günstigen Erfahrungen bei *Asp. niger* und *Pen. glaucum* noch 5 Proc. Hefewasser zugefügt.

[1]) Vgl. hierzu die Frage nach der Identität von Methylenblau- und Nitrat-„reduktase" bei der pflanzlichen Aldehyd-dehydrase: W. Franke und F. Schumann, A. **552**, 243 (1942).

Die Bebrütung geschah nach den Angaben Oguras meist 4—5 Tage in Petri-Schalen bei 30°, die Verarmung auf zuckerfreier Lösung meist über Nacht. Die Gewinnung der Enzymlösungen erfolgte jedoch — wegen der dabei notorisch sehr hohen Enzymverluste (vgl. Franke und Deffner, a. a. O.) — nicht durch das angegebene Auspressen des mit Quarzsand verriebenen Mycels an der Buchner-Presse, sondern durch das schon früher (S. 112) beschriebene 2-malige Extrahieren mit verdünnter Na_2HPO_4-Lösung. Die von Ogura empfohlene 3-stündige Dialyse durch Kollodiummembranen wurde im allgemeinen auf einen halben bis ganzen Tag bei 3° im Schnelldialysator (mit Cellophanmembran) ausgedehnt. Die anschließend auf einen Bruchteil des Volumens i. V. eingedunstete Enzymlösung wurde zu den Versuchen verwendet.

Die ersten Versuche, die durchweg mit dem Stamm „Geisenheim" ausgeführt wurden, der auf dem angegebenen synthetischen Nährboden schlecht anging und bald völlig degenerierte, entsprachen in ihrem negativen Ergebnis durchaus denjenigen Müllers. Erst als der Stamm „Düsseldorf" und besonders als die kräftig wachsenden holländischen Stämme bei gleichzeitiger Zugabe von Hefewasser zur Nährlösung zur Anwendung gelangten, wurde dies anders. Eine wenn auch schwache Donatorwirkung von Glucose ließ sich im Farbstoffversuch einwandfrei nachweisen, während über die Bedeutung des geringen O_2-Verbrauchs bei der relativ erheblichen „Eigenatmung" der recht konz. Enzymlösungen keine bestimmte Aussage zu machen war.

So wurden beispielsweise im ersten positiven Versuch mit Stamm „Düsseldorf" im Farbstoff-Normalansatz (S. 114) mit 30 mg Enzym-Trockengewicht folgende *Entfärbungszeiten* (in Minuten) beobachtet:

	mit Glucose	ohne Glucose
2,6-Dichlorphenol-indophenol .	13	24
Thionin	90	120
Methylenblau	195	300

Für die *Atmungsgröße* ergab sich mit Glucose:

unkorrigiert (Q_{O_2}).	4
korrigiert für Eigenatmung (Q'_{O_2}) . .	2

Auch diese Resultate waren nicht mit Sicherheit zu reproduzieren. Gelegentliche schlechte Mycelentwicklung mit mangelhafter Conidienbildung war meist mit minimaler bzw. fehlender enzymatischer Aktivität verknüpft. Zudem nahm die Wirksamkeit der braungefärbten Fermentlösungen im Verlaufe einiger Tage selbst im Eisschrank auf einen Bruchteil ab.

Auch hier erschien es zur Herstellung eventueller Beziehungen zwischen O_2- und Acceptor-Reaktion zweckmäßig, die Entfärbungsmethodik durch die bewährte Chinon-Titration zu ersetzen. In der folgenden Tab. 13 ist das Ergebnis von 4 solchen Versuchen — 2 davon zu verschiedenen Zeiten an Stamm „Düsseldorf", die beiden anderen an 2 verschiedenen holländischen Stämmen ausgeführt — in der Art der Tab. 2 und 2a zur Anschauung gebracht.

Tabelle 13.

Asp. oryzae.

Stamm	Düsseldorf a	Düsseldorf b	Baarn [1] I	Baarn [1] II	Stamm	Düsseldorf a	Düsseldorf b	Baarn I	Baarn II
Q_{O_2}	4	7	16	20	Q'_{O_2}	2	5	11	16
mg	23	41	18	35	mg	23	41	18	35
a	1,0	1,0	1,03	1,05	a'	0,95 (30′) 0,90 (60′) 0,80 (90′)	0,87 (15′) 0,85 (30′) 0,77 (60′)	0,85 (60′)	0,95 (30′)
b_{15}	—	0,53	—	0,25	b_{15}	—	0,53	—	0,25
b_{30}	0,76	0,33	—	0,05	b_{30}	0,76	0,33	—	0,05
b_{60}	0,67	0,07	0,15	—	b_{60}	0,67	0,07	0,15	—
b_{90}	0,51	—	—	—	b_{90}	0,51	—	—	—
k_{15}	—	0,018	—	0,041	k'_{15}	—	0,018	—	0,039
k_{30}	0,004	0,016	—	0,044	k'_{30}	0,003	0,016	—	0,043
k_{60}	0,003	0,019	0,014	—	k'_{60}	0,002	0,019	0,013	—
k_{90}	0,0035	—	—	—	k'_{90}	0,002	—	—	—
k_{Ch}	0,0035	0,018	0,014	0,042	k'_{Ch}	0,0025	0,015	0,013	0,041
k_{Ch}/mg	0,00015	0,00044	0,00078	0,0012	k'_{Ch}/mg	0,00011	0,00036	0,00072	0,0012
$\frac{Q_{O_2}}{k_{Ch}/mg}$	27000	16000	21000	17000	$\frac{Q'_{O_2}}{k'_{Ch}/mg}$	18000	14000	15000	14000

[1]) Die Kulturen trugen die Herkunftsbezeichnungen Ehrlich (I) und Went (II).

Es ist hier von vornherein darauf hinzuweisen, daß diese Versuche wesentlich ungenauer sind als die an *Asp. niger* und *Pen. glaucum* ausgeführten. Während in den Chinonversuchen der Tab. 2 und 2a Enzymmengen zwischen 0,2 und 4 mg zur Anwendung gekommen waren, waren nunmehr — infolge der geringen Aktivität des *Oryzae*-Enzyms — Mengen zwischen etwa 20 und 40 mg erforderlich, zumeist bei gleichzeitiger Steigerung der Versuchsdauer von 30 auf 60—90 Minuten. Die Folge sind z. T. erhebliche Leerwerte des Chinon- sowohl wie des O_2-Verbrauchs in den glucosefreien Kontrollen. Ob sie im Hauptversuch ohne weiteres in voller Höhe in Abzug gebracht werden dürfen, ist fraglich, ja unwahrscheinlich, da im Hauptversuch sicher eine Konkurrenz zwischen den O_2- bzw. chinonverbrauchenden Reaktionen besteht.

Als Kompromißlösung ist im folgenden die Berechnung des Aktivitätsverhältnisses O_2/Chinon in zweierlei Weise erfolgt: 1. indem die unkorrigierte Atmungsgröße Q_{O_2} in Beziehung gesetzt wurde zu der mit dem unkorrigierten Chinon-Ausgangstiter a berechneten Reaktionskonstanten k_{Ch}; 2. indem die um die Leeratmung korrigierte Atmungsgröße Q'_{O_2} in Beziehung gesetzt wurde zu der mit den korrigierten Chinon-Ausgangstitern a' berechneten Reaktionskonstanten k'_{Ch}.

Berücksichtigt man das oben über die naturbedingt geringe Genauigkeit der Versuche Gesagte, dann weisen die Ergebnisse doch in eine von den Befunden Oguras abweichende Richtung. Auch hier scheinen O_2- und Chinon-Aktivität der Enzymlösungen einander im wesentlichen parallel zu gehen; beide sind in den verwendeten Rohlösungen gering und insbesondere der z. T. ganz unbedeutende O_2-Verbrauch kann leicht übersehen werden, während die von Ogura fast ausschließlich verwendete anaerobe Entfärbungsmethodik wie auch die Chinontitration einwandfrei positive Resultate liefert.

Was das Aktivitätsverhältnis O_2/Chinon betrifft, so sind die (mit Indices versehenen) korrigierten Werte zweifellos die zuverlässigeren. Der Durchschnittswert von rund 15000 liegt allerdings fast doppelt so hoch wie der früher bei *Asp. niger* und *Pen. glaucum* beobachtete. Ob dieser Unterschied real ist oder mit der durch die geringe Enzymreinheit bedingten Versuchsungenauigkeit zusammenhängt, kann im Augenblick nicht entschieden werden.

Auch die von Ogura auf Grund eines Acceptorversuchs mit Thionin erschlossene abweichende *pH-Abhängigkeit* des *Oryzae*-Enzyms (Optimum bei pH 7,8) dürfte nicht den Tatsachen entsprechen. In einem eigenen Versuch, in dem O_2- und Chinonaktivität bei verschiedenen pH-Werten gemessen wurden, zeigte sich im Bereich zwischen pH 3,4 und 7 die gleiche geringe pH-Abhängigkeit beider Reaktionen wie früher beim *Aspergillus*-Ferment (S. 119) mit einem schwach ausgeprägten Optimum bei pH 6. Wohl beginnt bei pH 8 wieder ein stärkerer Anstieg der Chinonaktivität bei fallender O_2-Aktivität; allein der *nicht*enzymatische Chinonverbrauch — nachgewiesen durch die übliche Kontrolle mit *gekochtem* Enzym und wohl auf eine schon äußerlich durch Farb-

vertiefung erkenntliche Reaktion mit NH_2-Gruppen zurückgehend[1]) — ist in schwach alkalischer Lösung derart hoch, daß eine exakte Auswertung der Titrationswerte nicht möglich ist. Ähnliche Verhältnisse dürften auch bei der Farbstoffreduktion vorliegen. Davon, daß bei pH 5 die enzymatische Reaktion „praktisch zum Stillstand kommt", wie Ogura angibt, kann jedenfalls nach meinen Versuchen nicht die Rede sein.

In der Versuchsreihe der nachstehenden Tab. 14, die in der Anlage ganz derjenigen der Tab. 5 entsprach, ist das Resultat der Versuche zahlenmäßig niedergelegt. Sämtliche Versuche liefen, da das Enzympräparat wenig wirksam war, mit 63 mg. Unter *a* ist die nach 15 Minuten langer Inkubation mit *gekochtem* Ferment jeweils noch vorhandene Chinonmenge angegeben. Theoretischer Chinon-Ausgangstiter: 0,95 ccm $^n/_{10}$.

Tabelle 14.

pH-Abhängigkeit.

pH	3,4	4	5	6		7	8
				Ac	Ph		
Q_{O_2}	3,6	4,0	4,4	4,7	5,4	5,2	2,2
a	0,90	0,90	0,95	0,93	0,93	0,76	0,27
b_{15}	0,40	0,38	0,37	0,34	0,34	0,34	0,05
$k_{(h)}$/mg	0,00037	0,00040	0,00043	0,00046	0,00046	0,00037	(0,00077)
$\frac{Q_{O_2}}{k_{(h)}/mg}$	9700	10000	10300	10300	11700	14000	(2900)

Schließlich konnte die schon S. 112 erwähnte, von Ogura angegebene auffallende Selektivität des *Oryzae*-Ferments gegenüber einer Farbstoffreihe in der dort zutage tretenden Regellosigkeit gleichfalls nicht bestätigt werden. Das *Oryzae*-Enzym verhält sich vielmehr hinsichtlich Acceptorspezifität qualitativ durchaus gleich den schon früher (vgl. Anm. 1 und 2, S. 111) in dieser Beziehung eingehender untersuchten Präparaten aus *Asp. niger* und *Pen. glaucum*.

Danach ist für die Geschwindigkeit der Farbstoffreduktion in erster Linie das *Redoxpotential* bestimmend. Diesem Einfluß überlagert sich in begrenztem Umfang derjenige der *chemischen Konstitution*; so wirkt Sulfonierung (z. B. bei Indophenolen und Indigo) durchweg reaktionsverzögernd, Semichinonbildung (z. B. beim Pyocyanin) offenbar reaktionsbeschleunigend. Unterhalb eines gewissen „kritischen Potentials", das aber in diesem Falle bei der starken Begünstigung des Übergangs einer Carbonyl- in eine Carboxylgruppe[2]) nicht thermodynamisch bedingt sein dürfte, wird die

[1]) Vgl. hierzu W. Franke, A. **480**, 1 (1930).

[2]) Vgl. z. B. W. Franke, Bio. Z. **258**, 280 (1933); Tabul. biol. period. 5, 120 (Den Haag 1935).

Reaktion unmeßbar langsam. Oguras unregelmäßige Resultate erklären sich z. T. durch die für seine wenig aktiven Präparate zu kurz gewählten Beobachtungszeiten.

In der folgenden Tab. 15 findet sich eine Gegenüberstellung der Entfärbungszeiten t und t_0 (in der üblichen Bedeutung) und der daraus nach $1/t - 1/t_0$ berechneten Entfärbungsintensitäten I zweier Präparate aus *Asp. oryzae* ($Q_{O_2} = 8$; 80 mg) und *Pen. glaucum* ($Q_{O_2} = 250$; 5 mg) nebst Angabe des Redoxpotentials E_0' der geprüften Farbstoffe bei p_H 7 (in mV). Normalansätze nach S. 114.

Tabelle 15.

Vergleichende Entfärbungsversuche.

Farbstoff	E_0'	Asp. oryzae			Pen. glaucum		
		t	t_0	100 I	t	t_0	100 I
2,6-Dichlorphenol-indophenol	+217	6	13	9,0	11	>360	9,1
1-Naphthol-2-sulfonat-indo-2,6-dichlorphenol	119	90	120	0,3	100	>360	1,0
Thionin	62	54	122	1,0	25	>360	4,0
Methylenblau	11	167	255	0,2	100	>360	1,0
Pyocyanin	− 34	45	60	0,5	27	>360	3,7
Indigo-tetrasulfonat	− 46	>360	>360	~0	>360	>360	~0
Indigo-disulfonat	−125	>360	>360	~0	>360	>360	~0
Nilblau	−116	>360	>360	~0	>360	>360	~0

Ergänzend mag hier noch bemerkt werden, daß die Glucose-*anaero*-dehydrase der *Leber*, zu deren Funktion bekanntlich Codehydrase I erforderlich ist[1]), keine derartige Acceptorselektivität aufweist. Ein orientierender Versuch an Rinderleber [zur Enzymdarstellung vgl. [1])] ergab, daß das tierische Enzym nicht nur die Indigosulfonate und Nilblau, sondern auch das noch wesentlich elektronegativere *Phenosafranin* ($E_0' = -252$ mV) mit Glucose zu entfärben vermag.

Das Ergebnis der in den Abschnitten 1 und 2 mitgeteilten Versuche zusammenfassend, läßt sich jedenfalls sagen, *daß weder die Argumente Müllers noch diejenigen Oguras für die Existenz mehr als einer Glucosedehydrase in Schimmelpilzen beweisend sind.*

Anhang.

Zur bakteriostatischen Wirkung der Glucose-oxydase.

Erhöhte Aktualität hat die Glucose-oxydase in jüngster Zeit gewonnen durch die von englischen Forschern[2]) durchgeführte Isolierung eines Flavoproteids *Notatin* aus *Pen. notatum Westl.*

[1]) F. Lynen u. W. Franke, H. **270**, 271 (1941).

[2]) C. E. Coulthard, R. Michaelis, W. F. Short, G. Sykes, G. E. H. Skrimshire, A. F. B. Standfast, J. H. Birkinshaw u. H. Raistrick, Nature **150**, 634 (1942).

das sich in Gegenwart von O_2 und Glucose, in Abwesenheit von Katalase durch hohe antibakterielle Wirkung auszeichnet.

Nach den kurzen Angaben der Autoren „ist das ganze Verhalten des Notatins in Einklang mit der Auffassung, daß es ein Enzym ist, ähnlich wie aber viel wirksamer als die Glucose-oxydase, die von Müller aus *Asp. niger*-Mycel erhalten und von Franke und Mitarbeitern weiter untersucht worden ist, die sie aber besser als Glucose-aerodehydrase bezeichnet wissen wollen".

Die Autoren haben ihr Produkt aus den eingeengten *Kulturfiltraten* durch Acetonfällung oder Zerlegung der Tanninfällung mit Aceton erhalten. Es schien von Interesse, ob auch die nach der Methode von Franke und Deffner aus dem *Mycel* von *Asp. niger* und *Pen. glaucum* gewonnenen Enzympräparate bakteriostatische Wirkung aufweisen würden. Dies ist nach einigen vorläufigen Versuchen tatsächlich der Fall.

Zur Untersuchung gelangte je ein *Asp. niger*- und ein *Pen. glaucum*-Präparat von der Aktivität $Q_{O_2} = 220$ (A) bzw. 450 (P). Je 50 mg wurden in 5 ccm destilliertem Wasser gelöst und die Lösung unter sterilen Bedingungen durch ein bakteriendichtes Schott-Filter filtriert. Vom Präparat A lief außerdem eine Kontrolle mit *gekochtem* Enzym mit, um den Einfluß thermostabiler niedermolekularer Substanzen von gleicher Wirkung, deren Vorkommen in verschiedenen Schimmelpilzen erwiesen ist[1, 2]), auszuschalten. Von den sterilen Filtraten wurden Verdünnungsreihen in Nährbouillon (Standard Merck I) mit 1% Glucosezusatz gemacht, die Kulturröhrchen mit einer Öse einer 24-stündigen Kultur von *Micrococcus aureus*[3]) in Nährbouillon beimpft und 24 Stunden bei 37° inkubiert. Dann wurde nach der fehlenden (0) oder eingetretenen Trübung (+, ++ oder +++) unter mikroskopischer Kontrolle der Erfolg der Beimpfung beurteilt. Tab. 16 enthält das Ergebnis der 3 Versuchsreihen.

Tabelle 16.

Bakteriostatische Wirkung von Glucoseoxydase-Präparaten.

Präparat Q_{O_2}	Verdünnung 1:							
	∞	60000	24000	12000	6000	2400	1200	600
220 (A)	+++	++	+	++	0	0	0	0
220 (A gekocht)	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+++
450 (P)	+++	+	0	+	0	0	0	0

[1]) Vgl. z. B. die Untersuchungen von H. Raistrick, A. E. Oxford u. Mitarbeiter: Biochem. J. **26**, 1907 (1932); Chem. a. Ind. **60**, 828 (1941); **61**, 128, 189, 485 (1942); ferner E. P. Abraham, E. Chain u. Mitarbeiter: Lancet **241**, 177 (1941).

[2]) Vgl. auch Zusammenfassung von Th. Wagner-Jauregg, Naturwiss. **31**, 335 (1943).

[3]) Der Stamm wurde liebenswürdigerweise vom Pharmakol. Laboratorium der Firma Knoll A.-G. Ludwigshafen zur Verfügung gestellt.

Der bakteriostatische Effekt wie auch dessen enzymatische Natur sind unverkennbar. Auch eine Beziehung zwischen Größe des Effekts und enzymatischer Aktivität ist ersichtlich vorhanden: Präparat P ist bakteriostatisch deutlich wirksamer als A.

Allerdings ist die bakteriostatische Wirkung im Vergleich zu den Angaben der englischen Autoren noch gering; während die wirksame Grenzverdünnung im obigen Falle etwa bei $1 : 10^4$ liegt, soll sie bei reinsten Notatin-Präparaten bei $1 : 10^9$ liegen. Die oben verwendeten Fermentdarstellungen sind zugegebenermaßen noch sehr unrein: nach den in der II. Mitteilung angegebenen Flavingehalten dürfte der Reinheitsgrad nur etwa 0,25—0,5 Proc. betragen. Aber auch unter Berücksichtigung dieses Umstandes würde die extrapolierte Wirksamkeit von Reinstpräparaten noch 2—3 Größenordnungen hinter der des Notatins zurückbleiben. Da der bakteriostatische Effekt des letzteren bzw. der Glucose-oxydase höchstwahrscheinlich auf eine H_2O_2-Wirkung zurückgeht, spielt der *Katalase*-gehalt der Präparate natürlich in quantitativer Beziehung eine entscheidend wichtige Rolle. Da andererseits die englische Arbeit keinerlei Angaben über den O_2-Verbrauch der aktivsten Notatin-Präparate enthält, muß die interessante Frage einstweilen offen bleiben, ob das Notatin *nur* als Glucose-oxydase bakteriostatisch wirkt oder ob noch eine *spezifische* Überlegenheit gegenüber Enzympräparaten anderer Herkunft vorliegt.

Eine sehr naheliegende Frage ist andererseits die, ob die im orientierenden Versuch der Tab. 16 gewählten Bedingungen für den Nachweis einer bakteriostatischen Wirkung optimal sind. Dies ist sicher nicht der Fall; denn durch *Erhöhung der Glucosekonzentration* auf 5 Proc. ließ sich der Effekt erheblich steigern. Dagegen scheiterte ein Versuch, durch Zugabe von *Natriumazid* die Katalase selektiv zu hemmen[1]), da schon eine Azidkonzentration von m/1000 das Bakterienwachstum vollständig unterband.

Weitere Versuche zur Reinigung der Glucose-oxydase sowohl aus den bisherigen Enzymquellen wie auch aus *Pen. notatum* sowie Untersuchungen über die bakteriostatische Wirkung dieser Präparate sind im Gange.

Frl. Lieselotte Dietz, Frl. Annaelse Deeg, Frl. Margarete Schlapmann und Frl. Gisela Vogler bin ich für fleißige und geschickte experimentelle Mitarbeit zu Dank verpflichtet.

Ferner danke ich der Firma Knoll A.-G. Ludwigshafen für finanzielle Förderung des letzten Teils der Arbeit.

[1]) D. Keilin u. E. F. Hartree, Nature **134**, 933 (1934). — D. Keilin, Proc. Roy. Soc. London (B) **121**, 165 (1936).

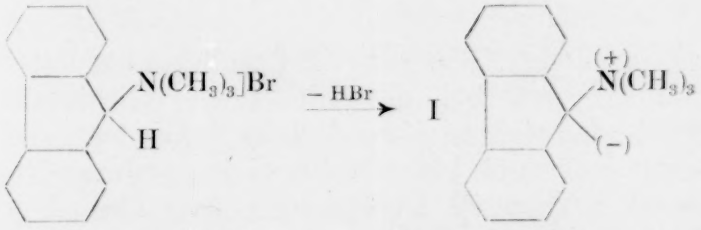
Über Fluorenylide und die Stevenssche Umlagerung;

von *Georg Wittig* und *Günter Felletschin*.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Freiburg i. Br.]

(Eingelaufen am 30. September 1943.)

Vor einiger Zeit versuchten Ingold und Jessop[1]) vergeblich, aus dem *9-Fluorenyl-trimethyl-ammonium-bromid* durch Umsetzung mit Alkalien das innere Ammoniumsalz I herzustellen, das sie als *Trimethyl-ammonium-9-fluorenylidid*[2]) bezeichnen:



Da nach noch nicht abgeschlossenen Versuchen des einen von uns mit Frau Marlene Wetterling *Tetramethyl-ammoniumchlorid* bei der Einwirkung von Phenyl-lithium das Metallierungsprodukt II, bzw. sein *Methylid* III liefert:

$$\text{II}\quad [CH_2(Li)\cdot N(CH_3)_3]Cl \longrightarrow \text{III}\quad \underset{(-)}{CH_2}-\underset{(+)}{N}(CH_3)_3,$$

wurden die entsprechenden Versuche auf das Fluorenyl-trimethylammonium-bromid übertragen, wobei das erwartete Fluorenylid I entstand. Über die Darstellung und die Eigenschaften dieses neuen Verbindungstypus soll im folgenden berichtet werden.

Das in größeren Mengen benötigte *9-Fluorenyl-bromid*, das durch direkte Bromierung von Fluoren nicht zugänglich ist, und das auf dem Umwege über 9-Fluorenol nur umständlich dargestellt werden kann, läßt sich ohne Schwierigkeit und in guten Ausbeuten durch Umsetzung von Fluoren mit *N-Bromsuccinimid* nach dem Verfahren von Ziegler-Wohl[3]) gewinnen.

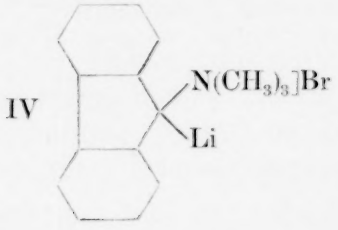
[1]) Soc. **1930**, 713.

[2]) Wir möchten an Stelle der wenig schönen Endung „ylidid" für die neue Körperklasse die kürzere Endung „ylid" in Vorschlag bringen. Nach dieser Nomenklatur wird „ylid" an denjenigen Kohlenwasserstoffrest angehängt, der mit dem Stickstoff durch eine homöopolare Valenz (yl) und durch eine heteropolare Bindung (id wie bei Carbid, Acetylenid) verknüpft ist.

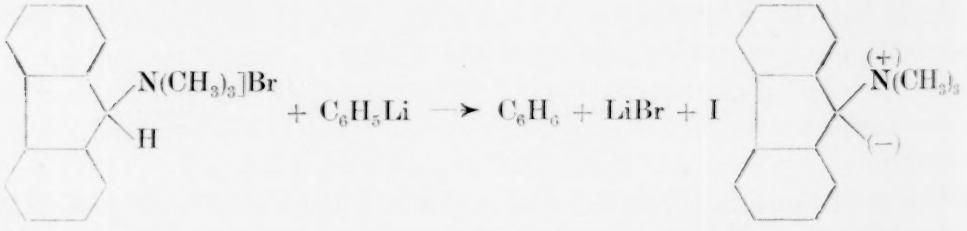
[3]) A. **551**, 109 (1942).

Das hieraus bei der Einlagerung von Trimethylamin erhaltene *9-Fluorenyl-trimethyl-ammonium-bromid* wurde in ätherischer Suspension unter Stickstoff mit der äquivalenten Menge Phenyllithium einige Zeit geschüttelt. Hierbei geht das farblose Ammoniumsalz in ein ockergelbes Pulver über, das nur spurenweise in Äther löslich ist und diesem eine gelbgrüne Fluorescenz erteilt.

Daß nicht das Metallierungsprodukt des Ammoniumbromids IV:



sondern das erwartete Fluorenylid I entstanden ist, folgt aus der Feststellung, daß bei der Umsetzung Lithiumbromid abgespalten wird, das sich nachweislich in Äther löst. Das Phenyllithium erweist sich auch hier wie bei vielen anderen Reaktionen[1] als ein äußerst wirksamer Protonenacceptor, der dem Fluorenderivat seinen verhältnismäßig sauren Wasserstoff im Sinne des folgenden Schemas entreißt:



Das erhaltene *Fluorenylid* stellt ein inneres Ammoniumsalz dar, in dessen Molekül ein negativ aufgeladener Kohlenwasserstoffrest die Rolle des Anions übernimmt. Daß sich der Stickstoff mit 5 Kohlenwasserstoffradikalen kombinieren kann, sofern der eine Rest eine anionische Beständigkeit zeigt, beweist die Existenz des von Schlenk und Holtz[2] synthetisierten *Trityl-tetramethyl-ammoniums*. In unserem Falle ist der zentrale Stickstoff durch eine homöopolare Valenz und gleichzeitig durch eine ionogene Bindung mit einem Kohlenstoff verknüpft. Derartige „semipolare Doppelbindungen" sind bei den Aminoxyden anzunehmen; aber von Verbindungen mit semipolaren C=N-Bindungen ist bislang nichts Sicheres bekannt. Vermutlich sind

[1] Vgl. Wittig, Naturwiss. **30**, 696 (1942).
[2] B. **49**, 603 (1916); **50**, 274 (1917).

die von Staudinger und Miescher[1]) synthetisierten *Nitrene* heteropolar nach dem Schema $R_2\overset{(-)}{C}-\overset{(+)}{N}(R)=CR_2$ zu formulieren.

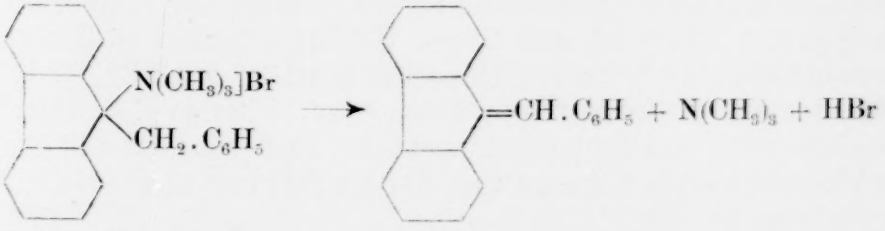
Für die Struktur I beweisend sind die Eigenschaften des Fluorenylids. Während es unter Stickstoff beliebig lange haltbar ist, wird es an der Luft unter Abspaltung von Trimethylamin in unbekannter Weise zersetzt. In Wasser löst es sich rasch unter Bildung des farblosen *9-Fluorenyl-trimethyl-ammoniumhydroxydes*, das sich als starke Base mit Salzsäure titrieren läßt. Bei der Neutralisation der Base mit Bromwasserstoff entsteht das zugehörige Ammoniumbromid, also die zur Darstellung des Fluorenylids verwandte Ausgangsverbindung vom Schmelzpunkt 193—194° (Mischprobe). Zur weiteren Charakterisierung wurde das in Wasser leicht lösliche Bromid in das schwerer lösliche *Ammonium-jodid* vom Zersetzungsp. 180—182° verwandelt, das in schönen farblosen Nädelchen ausfällt.

Mit Carbonylverbindungen wie Benzophenon und Benzaldehyd läßt sich das Fluorenylid nicht in Reaktion bringen — im Gegensatz zu dem S. 133 erwähnten *Trimethyl-ammonium-methylid* II (bzw. III), das mit Benzophenon das wohldefinierte Addukt:

$$[CH_2(Li).N(CH_3)_3]Cl + (C_6H_5)_2CO \longrightarrow [(C_6H_5)_2\underset{OH}{C}.CH_2.N(CH_3)_3]Cl$$

liefert[2]).

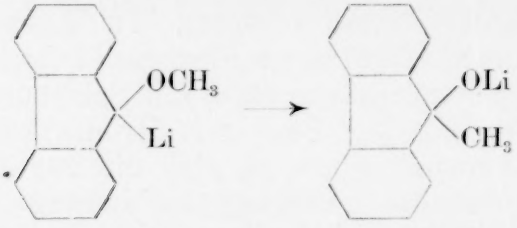
Dagegen äußert sich der polare Charakter der C=N–Bindung im Verhalten gegen halogenierte Kohlenwasserstoffe, die glatt angelagert werden. So bildet sich bei der Umsetzung des Fluorenylids mit Methyljodid das *(9-Methyl-fluorenyl)-9-trimethyl-ammonium-jodid* und mit Benzylbromid das entsprechende *(9-Benzyl-fluorenyl)-9-trimethyl-ammonium-bromid*. Dieses zerfällt beim Erhitzen in *Benzal-fluoren* und Trimethylamin; womit *die Konstitution des Fluorenylids und der Additionsprozeß streng bewiesen* sind.



[1]) H. a. **2**, 554 (1919); L. I. Smith, Chem. Reviews **23**, 193 (1938); vgl. auch Diels u. Mitarb. A. **513**, 129 (1934), **543**, 81 (1940).

[2]) Marlene Wetterling, Diplomarbeit, Freiburg i. Br. 1942.

Das Studium dieser neuen Körperklasse erschien uns aus einem anderen Grunde wünschenswert. Vor einiger Zeit wurde nachgewiesen, daß gewisse Äther bei ihrer Metallierung, bzw. Anionisierung Umlagerungen erleiden können[1]). So liefert der *9-Fluorenyl-methyläther* bei der Einwirkung von Phenyl-lithium ein bei gewöhnlicher Temperatur stabiles Lithiumderivat, das sich beim Erhitzen auf 100° isomerisiert[2]):



Eine ähnliche als kationotrope Isomerisation zu bezeichnende Umlagerung ist von Stevens[3]) aufgefunden worden, der beobachtete, daß quaternäre Ammoniumsalze wie das *Dimethyl-dibenzyl-ammonium-bromid* bei der Einwirkung von Natriumalkoholat ihr Atomgerüst verändern:

$$[(C_6H_5.CH_2)_2N(CH_3)_2]Br + NaOR = C_6H_5.\underset{\displaystyle CH_2.C_6H_5}{\overset{\displaystyle \cdot}{C}}H.N(CH_3)_2 + NaBr + ROH.$$

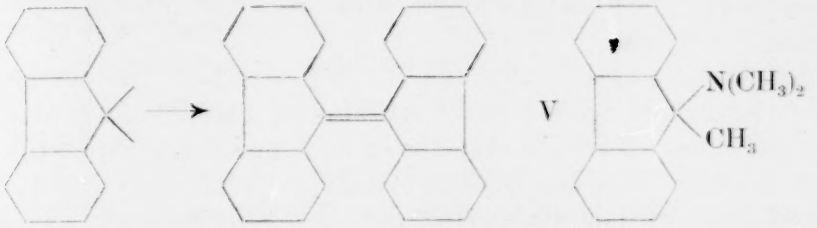
Voraussetzung für die Umlagerung ist auch hier ein bewegliches Wasserstoffatom, das als Proton von dem als Acceptor wirkenden Alkoholation herausgenommen wird. Danach sollte sich hier intermediär ein Alkylid bilden, das als instabiles „Betain" unter Wanderung des einen Benzylrestes den Ladungsausgleich sucht:

$$C_6H_5.\overset{(-)}{C}H-\overset{(+)}{N}(CH_3)_2 \longrightarrow C_6H_5.CH.N(CH_3)_2$$
$$\qquad\qquad\quad | \qquad\qquad\qquad\qquad\quad |$$
$$\qquad\qquad CH_2.C_6H_5 \qquad\qquad CH_2.C_6H_5$$

Da in dem oben beschriebenen Fluorenylid I ein derartiges dipolares Gebilde vorliegt, versuchte man jetzt, diese bei Zimmertemperatur haltbare Verbindung in der Wärme zur Isomerisation zu bringen. Nach 24-stündigem Erhitzen seiner ätherischen Suspension auf 100° (unter Stickstoff) konnten noch 34 Proc. des unveränderten Fluorenylids über das Fluorenyl-trimethylammonium-jodid nachgewiesen werden. Der reagierende Anteil hatte *Trimethylamin* abgespalten, das zu 39 Proc. über sein Pikrat

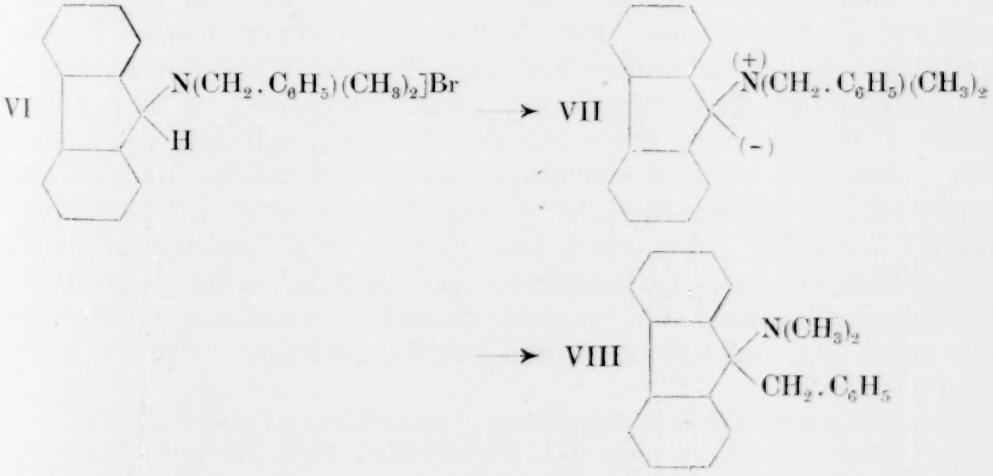
[1]) Wittig u. Löhmann, A. **550**, 260 (1942); vgl. auch Lüttringhaus u. v. Sääf, A. **542**, 241 (1939); Wittig, Naturwiss. **30**, 701 (1942).
[2]) Elisabeth Mangels, Diplomarbeit, Freiburg i. Br. 1942.
[3]) Soc. **1930**, 2107, 2119; **1932**, 69, 1932.

isoliert wurde. Gleichzeitig hatte sich ein Kohlenwasserstoffgemisch gebildet, dessen orange Farbe auf die Anwesenheit von *Dibiphenylen-äthern* hinweist, und dessen hoher Erweichungspunkt (um 280°) nahelegt, daß die bei der Abspaltung von Trimethylamin entstehenden Fluorenylidenreste Polymerisate gebildet haben. Anzeichen einer Isomerisation des Fluorenylids zum erwarteten *(9-Methyl-fluorenyl)-9-dimethylamin* (V) konnten nicht ermittelt werden.



Aber auch unter den Bedingungen, unter denen Stevens die Umlagerung seiner Ammoniumsalze erzwang, nämlich bei der Einwirkung von Natriumalkoholat in der Kälte oder Wärme, ließ sich das *9-Fluorenyl-trimethyl-ammonium-bromid* nicht umlagern. Das war insofern verständlich, als die auf breiter Basis von Stevens durchgeführten Arbeiten zeigen, daß Ammoniumsalze nur dann Umlagerungen erleiden, wenn am Stickstoff ein Rest mit azidifizierbarem Wasserstoff (Benzyl, Phenacyl usw.) und außerdem ein wanderungsfähiger Rest sitzen. Diese beiden notwendigen und hinreichenden Voraussetzungen sind beim genannten *Dimethyl-dibenzyl-ammonium-bromid* erfüllt. Hier wandert das Benzyl und nicht das Methyl, da jenes nach allen Erfahrungen beweglicher als dieses ist.

Es wurde daher das *9-Fluorenyl-benzyl-dimethyl-ammonium-bromid* VI dargestellt und dieses auf seine Umlagerungsfähigkeit hin geprüft:



Unter den von Stevens angewandten Bedingungen, also bei der Einwirkung von Natriumalkoholat, erwärmte sich die Lösung des Ammoniumsalzes und färbte sich vorübergehend dunkelrot. Die Aufarbeitung zeigte, daß sich aus VI nahezu quantitativ das erwartete *(9-Benzyl-fluorenyl)-dimethylamin* VIII gebildet hatte. Zum Konstitutionsbeweis wurde das tertiäre Amin durch Anlagerung von Methylbromid in das *(9-Benzyl-fluorenyl)-9-trimethyl-ammonium-bromid* verwandelt, das nach S. 135 bereits auf anderem Wege hergestellt war und bei der Mischprobe keine Depression zeigte.

Schließlich setzte man VI in ätherischer Suspension mit Phenyl-lithium um, wobei unter Aufsieden des Lösungsmittels und vorübergehender Rotfärbung dasselbe Umlagerungsprodukt VIII erhalten wurde. Die bei beiden Ansätzen auftretende rote Farbe weist auf die intermediäre Bildung des *Fluorenylids* VII hin.

Die Gesamtheit der hier beschriebenen Erscheinungen zeigt, daß bei der Metallierung, bzw. negativen Aufladung von Kohlenwasserstoffresten nicht nur am *Sauerstoff* haftende Radikale kationisch abtrennbar sind und wandern können (Isomerisation gewisser Äther), sondern auch am *Stickstoff* sitzende Reste verfallen dem gleichen Schicksal, sofern sie genügend beweglich sind (Stevenssche Umlagerung). Es dürfte eine lohnende Aufgabe sein, die Umlagerungsfähigkeit anionisierter Moleküle auf breiterer Grundlage zu studieren und mit den von Meerwein untersuchten Isomerisationen kationisierter Verbindungen in Beziehung zu bringen.

Beschreibung der Versuche.

A. Reihe des 9-Fluorenyl-trimethyl-ammonium-bromids.

9-Fluorenyl-bromid[1].

50,0 g *Fluoren* (Heyl & Co.) werden in 225 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst und mit 55,0 g *N-Brom-succinimid*[2] etwa 3 Stunden auf dem Wasserbad gekocht. Nach beendeter Reaktion schwimmt der Bodenkörper als *Succinimid* an der Oberfläche (Prüfung mit angesäuerter Kaliumjodid-Lösung). Nach dem Absaugen des Succinimids, das zur weiteren Bromierung verwendet werden kann, wird das Filtrat vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand aus Benzin (65°) umkrystallisiert. Man erhält so reines *9-Fluorenyl-bromid* vom Schmelzp. 102—103°; Ausbeute 61 Proc. d. Th. — Bei kleineren Ansätzen erhält man das reine Bromid in Ausbeuten bis zu 75 Proc.

[1] Dargestellt von Frl. Dipl.-Chem. Irene Lorenz.
[2] Ziegler u. Mitarb., A. **551**, 109 (1942).

9-Fluorenyl-trimethyl-ammonium-bromid.

In Anlehnung an die Vorschrift von Ingold und Jessop[1]) werden 49,0 g gut gepulvertes *9-Fluorenyl-bromid* in 160 ccm einer 33-proc. Lösung von *Trimethylamin* in Wasser (Heyl & Co) suspendiert und 2—3 Tage geschüttelt. Bis auf einen sehr geringen Rest, der abfiltriert wird, geht alles in Lösung. — Um das wasserlösliche Ammoniumsalz zu gewinnen, wird die Lösung i. V. bei 50—55° eingedampft. Bei höherer Temperatur tritt teilweise Zersetzung ein. Der Rückstand wird in möglichst wenig absolutem Alkohol gelöst und mit absolutem Äther wieder ausgefällt. Beim Zugeben des Äthers muß stetig gerührt und an der Wand gerieben werden, damit das Salz krystallin ausfällt. Rohausbeute 58 g vom Schmelzp. 187 bis 190° (unter Zers.). Nach zweimaligem Umlösen aus Alkohol und Äther steigt der Schmelzpunkt auf 193—194°. Ausbeute 54,4 g = 89 Proc. d. Th. der bei 150° i. V. getrockneten Substanz.

4,286 mg Subst.: 0,168 ccm N (21°, 740 mm). — 0,3660 g Subst.: 12,0 ccm 0,1 n-$AgNO_3$.

$C_{16}H_{18}NBr$ Ber. N 4,6 Br 26,3 Gef. N 4,4 Br 26,2.

9-Fluorenyl-trimethyl-ammonium-jodid.

Man gibt zu einer nicht zu verdünnten wäßrigen Lösung von *9-Fluorenyl-trimethyl-ammonium-bromid* eine gesättigte Lösung von Kaliumjodid, wobei das in kaltem Wasser schwerlösliche Jodid in feinen farblosen Nädelchen ausfällt. Nach dem Absaugen und Umkrystallisieren aus wenig Wasser schmilzt es bei 180—182° (unter Zers.). Ausbeute 80 bis 90 Proc.

$C_{16}H_{18}NJ$ Ber. J 36,2 Gef. J 36,1.

Das Jodid zersetzt sich an der Luft im Gegensatz zum Bromid, wobei es Jod abspaltet (Amingeruch). Es wird daher in einer braunen Flasche aufbewahrt.

Trimethyl-ammonium-9-fluorenylid.

Darstellung aus *9-Fluorenyl-trimethyl-ammonium-bromid* und *Phenyl-lithium* in Äther.

Das zur Reaktion gelangende *Phenyl-lithium* wurde in der von Wittig[2]) beschriebenen Weise hergestellt, in ein Vorratsgefäß mit seitlich angesetzter Bürette übergeführt und durch Titration eines aliquoten Teiles mit 0,1 n-Salzsäure (Methylrot als Indicator) auf seinen Gehalt geprüft. Darstellung sowie alle weiteren Umsetzungen erfolgten unter Ausschluß von Feuchtigkeit und Sauerstoff im Stickstoffstrom.

[1]) Vgl. Anm. 1, S. 133.
[2]) Z. Ang. **53**, 242—243 (1940).

Im Schlenkrohr werden 3,1 g (0,01 Mol) *9-Fluorenyl-trimethyl-ammonium-bromid* mit 10 ccm absolutem Äther überschichtet und dazu 0,013 Mol *Phenyl-lithium* auf einmal hinzugegeben. Der Äther beginnt zuerst schwach gelbgrün zu fluorescieren, der Bodenkörper färbt sich dabei gelb. Man schüttelt das verschlossene Rohr in der Hand und kühlt es kurz in Wasser, um die lebhafte Reaktion zu mäßigen. Es muß dabei weitergeschüttelt werden, um ein Festbacken des Bodenkörpers zu verhindern. Nach 5 Minuten ist die Hauptreaktion beendet: es wird noch 2—3 Stunden mechanisch geschüttelt, damit die Umsetzung vollständig wird.

Der ockergelbe, krystallin-pulvrige Bodenkörper ist das gesuchte *Fluorenylid*, dem noch etwas Lithiumbromid beigemengt ist. Vom Bodenkörper, von dem man etwa 20 bis 30 Minuten lang absitzen läßt, dekantiert man den überstehenden Äther. Zur Reinigung wird er noch 2—3-mal mit je 10 ccm absolutem Äther überschichtet, geschwenkt und wieder durch Dekantieren vom Äther befreit. Mit diesem gereinigten Fluorenylid können alle weiteren Umsetzungen vorgenommen werden.

Es ist praktisch unlöslich in absolutem Äther, Dioxan oder Tetrahydrofuran und unter Stickstoff haltbar. An der Luft zersetzt es sich rasch unter Erwärmung und Aminbildung.

In Wasser löst sich das Fluorenylid sehr leicht und bildet *9-Fluorenyl-trimethyl-ammonium-hydroxyd*, das als starke Base mit 0,1 n-Salzsäure titrierbar ist und daher zur quantitativen Bestimmung der Umsetzung des Bromids mit Phenyllithium verwendet werden kann.

Zu diesem Zweck wurde der Bodenkörper eines Ansatzes von 0,01 Mol Bromid, das 3 Stunden mit Phenyl-lithium geschüttelt war, nach dreimaligem Auswaschen mit absolutem Äther hydrolysiert, der noch vorhandene Äther entfernt und die wäßrige Lösung in einem Meßkolben aufgefüllt. Je $^1/_{10}$ der Lösung wurde mit 0,1 n-Salzsäure gegen Methylrot titriert:

Verbraucht 0,1 n-HCl	Entsprechend Mol OH′ in der gesamten Lösung
9,90 ccm	0,099
9,93 ccm	0,099

Die Ausbeute an Fluorenylid beträgt demnach 99 Proc. d. Th., bezogen auf die angewandte Menge Bromid.

Um festzustellen, wieviel Lithiumbromid der neuen Verbindung noch beigemengt war, wurde das *Brom in der dekantierten Ätherschicht* (einschließlich des Waschäthers) quantitativ bestimmt. Zu diesem Zweck

wurden Proben der ätherischen Schicht in Wasser gegossen, vom Äther und miteingeschleppten Diphenyl befreit und nach Volhard in der üblichen Weise auf ihren Bromgehalt titriert. Die bei der Herstellung von Phenyl-lithium mitgeführten Lithiumbromid-Mengen wurden durch Blindproben ermittelt und von der Gesamtmenge abgezogen.

Ansatz	Geschüttelt in Stunden	% Lithiumbromid im Äther (nach Abzug des von der Phenyl-lithium-Lösung eingeschleppten LiBr)
1	0,25	38
2	0,5	54
3	2,0	69
4	3,5	63
5	4,0	66
6	16,0	13
7	21,0	3

Zur Kontrolle wurde bei den Ansätzen 3 und 4 auch das in *Äther unlösliche Fluorenylid* hydrolysiert und *auf seinen Lithiumbromidgehalt* geprüft. Die gefundenen Werte ergeben mit den oben erhaltenen jeweilig die zu fordernden 100 Proc.:

Ansatz	% Lithiumbromid im Rückstand (Fluorenylid)
3	30
4	37

Aus diesen vergleichenden Bestimmungen folgt, daß die Umsetzung nach 3 Stunden beendet ist (Titration des Fluorenylids mit HCl), und daß nach weiterem Schütteln bereits in Lösung gegangenes Lithiumbromid nahezu vollständig ausfällt.

Umsetzungen von Trimethyl-ammonium-9-fluorenylid.

Einwirkung von Benzaldehyd: Eine Lösung von 1,1 g (0,01 Mol) frisch destilliertem Benzaldehyd in 10 ccm absolutem Äther wurde zu 0,01 Mol *9-Fluorenylid* gegeben und 5 Stunden geschüttelt. Nach der Zersetzung des Gemisches mit Wasser wurde die ätherische Schicht abgehoben und vom Lösungsmittel befreit, wobei 1 g unveränderter Benzaldehyd zurückblieben. Aus der wäßrigen Schicht konnten nach Fällung mit Kaliumjodid 3,3 g *9-Fluorenyl-trimethyl-ammonium-jodid* (95 Proc. d. Th.) zurückgewonnen werden. Ein entsprechend mit *Benzophenon* durchgeführter Ansatz lieferte nach 5-tägigem Schütteln ebenfalls die Ausgangsprodukte zurück.

Einwirkung von Jod: Eine Lösung von 2,5 g Jod (0,01 Mol) in 30 ccm absolutem Äther wurde portionsweise zu 0,01 Mol Fluorenylid gegeben. Nach jeder Zugabe wurde kurz geschüttelt, bis die Jodfarbe verschwunden war; nach Zusatz von 20 ccm der Jodlösung hellte sich die Ätherschicht

nur langsam auf und bei Zugabe der letzten Anteile blieb die braune Farbe erhalten. Wahrscheinlich erfolgt eine Addition von Jod unter Bildung von *9-Jod-fluorenyl-9-trimethyl-ammonium-jodid.* Diese Verbindung wurde wegen ihrer Zersetzlichkeit nicht näher untersucht.

Einwirkung von Methyljodid: 0,01 Mol *Trimethyl-ammonium-9-fluorenylid* werden mit einer Lösung von 3,0 g (0,02 Mol) *Methyljodid* in 10 ccm absolutem Äther etwa 15 Stunden geschüttelt. Der violett gefärbte Bodenkörper wird durch Dekantieren von der ätherischen Schicht befreit und zweimal mit absolutem Äther ausgewaschen. Das entstandene *(9-Methyl-fluorenyl)-9-trimethyl-ammonium-jodid* wird in 15 ccm Methanol gelöst, wobei die violetten Verunreinigungen zurückbleiben. Nach dem Filtrieren und Einengen fällt das Ammoniumjodid in farblosen Krystallen aus. Zur Erhöhung der Ausbeute fügt man Essigester hinzu und läßt noch eine halbe Stunde stehen. Man gewinnt so 2,9 g vom Schmelzp. 149—153°.

Da das Präparat noch etwas Lithiumsalz enthält (Flammenfärbung), wurde es zur weiteren Reinigung in 10 ccm Wasser gelöst, und die filtrierte Lösung im evakuierten Exsiccator über konz. Schwefelsäure eingeengt. Die sich bildenden Krystalle werden abgesaugt und i. V. bei 110° getrocknet. Das reine Ammoniumjodid schmilzt jetzt bei 154° (unter Zers.). Ausbeute 1,9 g = 52 Proc. d. Th.

4,600 mg Subst.: 9,350 mg CO_2, 2,260 mg H_2O. — 3,000 mg Subst.: 0,094 ccm N (24,5°, 766 mm). — 0,2510 g Subst.: 6,86 ccm 0,1 n-$AgNO_3$.

$C_{17}H_{20}NJ$	Ber.	C 55,9	H 5,5	N 3,8	J 34,8
	Gef.	„ 55,5	„ 5,5	„ 3,6	„ 34,7.

Einwirkung von Benzylbromid: 0,01 Mol *Fluorenylid* werden mit einer Lösung von 1,7 g (0,011 Mol) *Benzylbromid* (Siedep.$_{11}$ 76 bis 77°) in 10 ccm absolutem Äther 20 Stunden geschüttelt, wobei die gelbe Farbe des Bodenkörpers verschwindet. Nach dem Dekantieren und Nachwaschen mit absolutem Äther wird das gebildete *(9-Benzyl-fluorenyl)-trimethyl-ammonium-bromid* in 15 ccm Methanol gelöst und filtriert. Die Lösung wird i.V. solange eingeengt, bis sich die ersten Krystalle bilden, dann fügt man frisch destillierten Essigester hinzu und läßt eine Stunde stehen. Es fallen schöne große Krystalle aus, die sich nach dem Absaugen und Waschen mit Essigester bei 164—165° zersetzen. Um die letzten Reste an Lithiumbromid zu entfernen, krystallisiert man aus Wasser um, wobei der Zersetzungspunkt auf 175° steigt. Ausbeute 1,4 g = 36 Proc. d. Th.

Zur Analyse wurde das Präparat 1 Stunde i. V. bei 100° getrocknet.

0,1245 g Subst: 3,13 ccm, 0,1 n-$AgNO_3$.

$C_{23}H_{24}NBr$ Ber. Br 20,3 Gef. Br 20,1.

Zum Konstitutionsbeweis wurde das *(9-Benzyl-fluorenyl)-9-trimethyl-ammonium-bromid* thermisch zersetzt. Etwa 0,1 g des Salzes wurden in ein gewinkeltes Glührörchen gegeben, dessen Öffnung mit der Wasserstrahlpumpe verbunden war. In einem Schwefelsäurebad von 180° (bei 12 mm) fing das Präparat an, sich zu zersetzen. An der oberen Wandung des Röhrchens setzte sich *Trimethylammoniumbromid* an, während das entstandene *Benzal-fluoren* flüssig zurückblieb. Die Temperatur wurde bis auf 210° gesteigert, um die Zersetzung zu Ende zu führen. Nach dem Erkalten wurde die Schmelze mit absolutem Äther herausgelöst und filtriert. Beim Verdunsten des Lösungsmittels bildeten sich Krystalle des *Benzal-fluorens* vom Schmelzp. 74—75°. Der Mischschmelzpunkt mit einem Präparat, das aus Fluoren und Benzaldehyd bei Gegenwart von Natriumalkoholat[1]) hergestellt war, lag bei 74—75°.

Versuche zur Umlagerung des 9-Trimethyl-ammonium-fluorenylids.

I. 0,01 Mol *9-(Trimethyl-ammonium)-fluorenylid* wurden im Schlenkrohr nach dem Dekantieren der ätherischen Schicht und dem Nachwaschen mit Äther erneut mit 20 ccm absolutem Äther bedeckt und im verschlossenen Rohr 24 Stunden auf 100° erhitzt. Es hatte sich ein braunroter Bodenkörper gebildet, und die überstehende Ätherschicht war rot gefärbt. Beim Öffnen machte sich ein starker Amingeruch bemerkbar. Nach der Zugabe von 20 ccm Wasser saugte man den unlöslichen Rückstand ab und wusch ihn mit Wasser aus. 0,9 g nach dem Trocknen bei 110°. Die Substanz, die N-frei ist, wurde in Benzol gelöst und mit Alkohol wieder ausgefällt. Nach dem Trocknen i. V. bei 150° schmilzt sie zwischen 270 und 280° zu einer viscosen, tiefroten Masse zusammen.

$(C_{13}H_8)_n$ Ber. C 95,1 H 4,9 Gef. C 93,0 H 5,1.

Das beim Absaugen des Kohlenwasserstoffs erhaltene Filtrat bestand aus einer ätherischen und wäßrigen Schicht, die getrennt untersucht wurden. Die ätherische Lösung wurde abdestilliert und das übergehende *Trimethylamin*, um Verluste zu vermeiden, in vorgelegtem Äther aufgefangen. Im Destillat fällte man mit Pikrinsäure 0,4 g Pikrat vom Schmelzp. 216—217°. Die wäßrige Phase wurde auf ein Viertel der ursprünglichen Menge eingeengt und das übergehende Amin in Wasser aufgefangen. Bei Zugabe von Pikrinsäure gewann man weitere 0,7 g *Trimethylamin-pikrat*. Gesamtausbeute also 1,1 g entsprechend 39 Proc. abgespaltenem Trimethylamin.

Die beim Einengen der wäßrigen Schicht verbleibende Lösung wurde mit Kaliumjodid versetzt, wobei 1,2 g *9-Fluorenyl-trimethyl-ammonium-jodid* vom Schmelzp. 179—180° (Mischschmelzpunkt!) erhalten wurden; 34 Proc. d. Th.

II. Im Schlenkrohr wurden in 7 g reinem Methanol erst 0,5 g Natrium und dann nach dem Abkühlen unter Stickstoff 3,0 g *9-Fluorenyl-trimethyl-ammonium-bromid* gelöst, wobei sich die Lösung gelb färbte. (Die Operationen wurden unter Stickstoff durchgeführt, da sich an der Luft *Fluorenon* bildet.)

---

[1]) Thiele u. Henle, A. **347**, 296 (1906).

Nach 2-stündigem Erhitzen auf 100° hatte sich ein orangeroter Niederschlag gebildet, der nach dem Erkalten abgesaugt wurde; 1,6 g. Nach wiederholtem Lösen in Benzol und Ausfällen mit Alkohol stieg der Schmelzpunkt auf 255—260°. Da sich das gewünschte *(9-Methyl-fluorenyl)-9-dimethylamin* (Stevenssche Umlagerung) nicht gebildet hatte, wurde das erhaltene Kohlenwasserstoffgemisch nicht weiter untersucht. Auch bei diesem Ansatz ließ sich *Trimethylamin* über sein Pikrat nachweisen.

B. Reihe des 9-Fluorenyl-benzyl-dimethyl-ammonium-bromids.

9-Fluorenyl-benzyl-dimethyl-ammonium-bromid.

11 g *Benzyl-dimethylamin* vom Siedep. $_{15}$66° werden in einer Porzellanschale mit 19 g fein gepulvertem *9-Fluorenyl-bromid* innig vermengt und abgedeckt über Nacht stehen gelassen. Man erhält einen harten Kuchen, den man zerkleinert und in wenig absolutem Alkohol in der Hitze löst. Die beim Abkühlen einsetzende Krystallisation vervollständigt man durch Zugabe von absolutem Äther. Das abgesaugte und mit absolutem Äther gewaschene quartäre Ammoniumbromid ist rein und schmilzt bei 153—156°. Ausbeute 26 g = 88 Proc. d. Th.

$C_{22}H_{22}NBr$ Ber. Br 21,0 Gef. Br 20,9.

(9-Benzyl-fluorenyl)-9-dimethylamin.

1. 3,8 g (0,01 Mol) *9-Fluorenyl-benzyl-dimethyl-ammonium-bromid* werden mit 10 ccm absolutem Äther überschichtet und dazu unter Stickstoff anteilweise 0,013 Mol einer ätherischen *Phenyl-lithium*-Lösung gegeben. Die Lösung siedet bei jeder Zugabe auf und färbt sich vorübergehend hellbraun, dann rot. Eine zu heftige Reaktion wird durch Kühlen in Wasser gemäßigt. Nach Zugabe der letzten Anteile verschwindet der Bodenkörper vollständig, die Farbe der Lösung ist hellgelb.

Der Röhreninhalt wird nach kurzem Stehen mit 15 ccm Wasser zersetzt, die ätherische Schicht mit Pottasche getrocknet und vom Lösungsmittel und Benzol befreit. Das verbleibende *9-Benzyl-fluorenyl-dimethylamin* (2,8 g) schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Benzin (65°) bei 98,5—99,5°.

3,179 mg Subst.: 0,127 ccm N (25,5°, 756 mm).

$C_{22}H_{21}N$ Ber. N 4,7 Gef. N 4,5.

Zum Konstitutionsbeweis wurden 0,5 g Substanz in 5 ccm absolutem Äther gelöst, dazu 2 ccm *Methylbromid* gefügt und das Gemisch verschlossen über Nacht stehen gelassen. Das abgeschiedene *(9-Benzyl-fluorenyl)-9-trimethyl-ammonium-bromid* wurde abgesaugt, mit absolutem Äther gewaschen und bei 110° getrocknet. Es schmilzt bei 175° unter starker Zersetzung und gibt mit dem S. 142 beschriebenen Präparat keine Schmelzpunktsdepression.

II. 3,8 g (0,01 Mol) *9-Fluorenyl-benzyl-dimethyl-ammoniumbromid* werden unter Stickstoff mit einer Lösung von 0,5 g Natrium in 7 g Methanol versetzt. Nach kurzer Zeit entstand eine tiefrote Lösung, die zum Sieden kam und gekühlt wurde. Nach beendeter Reaktion krystallisierte aus der grau gewordenen Lösung *(9-Benzyl-fluorenyl)-9-dimethylamin* aus. Man fügte jetzt Wasser hinzu und saugte das tertiäre Amin ab (2,8 g = 94 Proc. d. Th.). Es schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Benzin bei 98,5—99,5° und zeigt mit dem nach I. hergestellten Präparat keine Schmelzpunktsdepression.

Ergänzende Beiträge zur Kenntnis der Pteridine.

Über die Pigmente der Schmetterlingsflügel. XIV*);

von *Heinrich Wieland* und *Richard Liebig*.

Mit 3 Figuren im Text.

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Bayerischen Akademie der Wissenschaften zu München.]

(Eingelaufen am 16. Oktober 1943.)

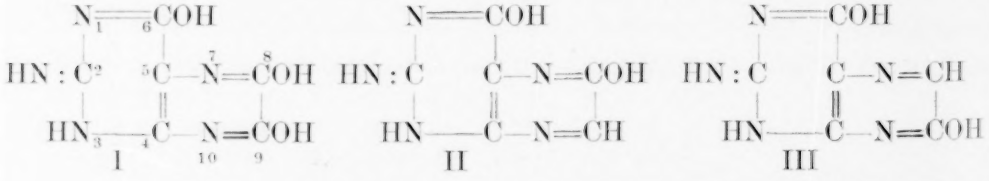
Der erste Teil der vorliegenden Mitteilung behandelt die elektrolytische Reduktion von Leukopterin und die Synthese eines Pteridin-Derivats mit der Iminogruppe in 6-Stellung.

In einem zweiten sich anschließenden Abschnitt wird über das physiologische Verhalten einiger natürlich vorkommender Pteridine berichtet.

I.

1. Die elektrolytische Reduktion von Leukopterin.

Es sind viele Versuche unternommen worden, Leukopterin (I) zu Xanthopterin (II) zu reduzieren, also den realisierbaren Vorgang der Oxydation umzukehren. Man hätte erwarten können, daß die Oxalylgruppe im Azinring der Hydrierung, etwa mit Natriumamalgam, zugänglich sei, jedoch blieb Leukopterin analog der Harnsäure gegenüber allen gebräuchlichen Reduktionsmitteln unverändert. Erst die von Tafel in der Puringruppe angewandte Methode der kathodischen Reduktion hatte Erfolg.



I II III

Der Ersatz von CO durch CH_2 (oder OH durch H) in der Oxalylgruppe konnte ebenso gut wie zu Xanthopterin (II) auch zu dem damit isomeren 8-Desoxy-leukopterin (III), dem früheren „Anhydroleukopterin" führen. Leider war Xanthopterin in der Reduktionslösung nicht festzustellen, dagegen gelang die Isolierung des zu erwartenden isomeren Pteridins (III), wenn

*) XIII. Mitteilg.: H. **274**, 223 (1942).

auch nur in der bescheidenen Ausbeute von 10—15 Proc. Unter den angewandten Bedingungen wird das gesamte Leukopterin umgesetzt. Die Untersuchung der wasserlöslichen, stärker basischen Reaktionsprodukte wäre noch auszuführen.

Durch die erfolgreiche elektrolytische Reduktion von Leukopterin zu 8-Desoxy-leukopterin hat sich der genetische Zusammenhang der drei natürlichen Pteridine (I, II und III) weiter vertieft. Beide Desoxypterine lassen sich zu Leukopterin oxydieren. Wenn auch das Oxydationsmittel noch nicht gefunden worden ist, das im Falle des 8-Desoxy-leukopterins (III) die Isolierung von Leukopterin gestattet, so lassen doch die Tatsachen, daß bei der Oxydation mit Chlor *Leukopteringlycol* und bei der Einwirkung von salpetriger Säure *Desiminoleukopterin* entstehen[1]), kaum Zweifel an der primären Bildung von Leukopterin. Um noch klarer zu sehen, müßte man die Desiminoverbindung von 8-Desoxyleukopterin nach der synthetischen Methode von Purrmann darstellen und ihr Verhalten gegen salpetrige Säure prüfen.

Über die Oxydation von Xanthopterin zu Leukopterin wurde schon früher berichtet[2]).

Bei der Ermittlung der für die Lösung des Leukopterins erforderlichen Schwefelsäure-Konzentration wurde auch das schön krystallisierte Sulfat dieses Pteridins gefaßt, das deutlich *gelb* gefärbt ist.

In einer früheren Mitteilung ist dem Leukopterin eine schwache Reduktionswirkung zugeschrieben worden[3]). Man fand geringes Ansprechen auf Phosphorwolframsäure (Folins Reagens) und ebenso mäßige Schwärzung von Diamminsilber-Lösung[4]). Mit ganz reinem Leukopterin wurde dieses Verhalten jetzt nicht beobachtet, so daß die alten Angaben sich wohl aus einem geringen Gehalt an Harnsäure in den benutzten Präparaten erklären. Dies ist um so wahrscheinlicher, als mittlerweile das Vorkommen von Harnsäure im Flügelpigment der Pieriden festgestellt worden ist[5]).

2. Die Synthese von 6-Amino-8,9-dioxypteridin.

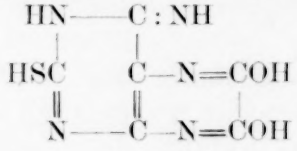
Das von C. Schöpf aus dem Flügelpigment von Pieriden isolierte „Guanopterin" ist von R. Purrmann als identisch mit Isoguanin erkannt worden[6]). Anders als bei den natürlichen Pteridinen, die den Stickstoff an C_2 tragen, ist im Iso-

[1]) A. **507**, 239 (1933); **530**, 152 (1937).
[2]) A. **539**, 179 (1939).
[3]) A. **507**, 241 (1933).
[4]) Dissertation M. Bülow, S. 9.
[5]) A. Tartter, H. **266**, 130 (1940).
[6]) A. **544**, 182 (1940).

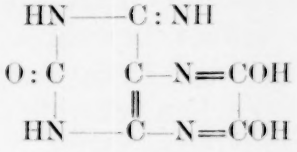
guanin C_6 der Ort seiner Haftung. Daraus entsprang einiges Interesse, auch ein Pteridin gleicher Art kennen zu lernen. Man dachte zuerst an das Isomere des Xanthopterins der Formel VI und kondensierte nach W. Traube[1]) Thioharnstoff mit Malonitril, gewann aus dem Reaktionsprodukt über die Nitrosoverbindung 2-Thio-4,5,6-triaminopyrimidin, das dann mit Oxalsäure verschmolzen wurde. Das Thiopteridin (IV), das so erhalten wurde, verweigerte aber den auf oxydativem Weg — über die Sulfonsäure — angestrebten Austausch von Schwefel gegen Wasserstoff, wie er Traube bei mehreren Beispielen in der Puringruppe geglückt war.

Das *Isoleukopterin* (V) ließ sich dagegen ohne Schwierigkeit gewinnen, als man den Schwefel beiseite ließ und 2-Oxy-4,5,6-triaminopyrimidin mit Oxalsäure kondensierte. Im chemischen Verhalten, so in der Löslichkeit und in der Basizität ist Isoleukopterin dem Leukopterin sehr ähnlich. Anders aber als dieses wird es von salpetriger Säure nicht desaminiert und in dieser Hinsicht verhält es sich wie Isoguanin.

IV



V



VI

VII

Wir gingen noch ein Stück weiter, ersetzten die OH-Gruppe an C_2 mit Chlorphosphor durch Chlor und dann mit rauchender Jodwasserstoffsäure das Chlor durch Wasserstoff, um so zu dem gewünschten isomeren *Desoxy-leukopterin* (VI) zu gelangen. Daß in dieser Verbindung C_2 unsubstituiert ist — nicht etwa C_8 oder C_9 —, geht daraus hervor, daß sie sich ganz anders verhält als Xanthopterin und 8-Desoxy-leukopterin, vielmehr die Merkmale des Leukopterins besitzt, die das Vorhandensein der Oxalylgruppe im Azinring verraten.

Im Xanthopterin hat sich die Iminogruppe an C_2 nicht durch Sauerstoff ersetzen lassen, weil die salpetrige Säure gleichzeitig andere, tiefer gehende Veränderungen in Szene setzt. Zur Darstellung von *Desimino-xanthopterin* (VII) war man deshalb auf den synthetischen Weg verwiesen, der auch erfolgreich war. Man gewann das neue, schön krystallisierte Pteridin

[1]) **A. 331**, 64 (1903).

(2,6,8-Trioxy-) nach Koschara[1]) durch Verschmelzen von 2,6-Dioxy-4,5-diamino-pyrimidin mit Glyoxylsäurebisulfit. Desiminoxanthopterin ist schwächer basisch als Xanthopterin und in Gegensatz zu ihm *farblos*.

Versuche.

1. Elektrolytische Reduktion von Leukopterin.

Die zur Elektrolyse verwendeten Bleielektroden werden zuerst sorgfältig präpariert[2]). In 50 g 75-proc. Schwefelsäure werden 4,5 g Leukopterin gelöst und in einer Tonzelle bei 5 Amp. 5 Stunden lang elektrolysiert. Die Lösung wird dabei gut mit Eis gekühlt.

Hierauf verdünnt man die Lösung mit der 15-fachen Menge Wasser und läßt einige Tage stehen. Währenddessen scheidet sich 8-Desoxy-leukopterin in Form roher Nadeln aus.

Die beste Reinigungsmethode besteht, wie schon für das sogen. Anhydroleukopterin beschrieben, darin, die Substanz in rauchender Jodwasserstoffsäure zu lösen und durch Verdünnen mit Wasser wieder auszufällen.

Die Ausbeute an 8-Desoxyleukopterin betrug 13 Proc. d. Th.

3,924 mg Subst.: 5,762 mg CO_2, 1,021 mg H_2O. — 3,246 mg Subst.: 1,125 ccm N_2 (21°, 727 mm).

$C_6H_5O_2N_5$ (179,1)	Ber.	C 40,21	H 2,81	N 39,11
	Gef.	„ 40,05	„ 2,89	„ 38,49

Überführung der Substanz in Desiminoleukopterin.

Nach der üblichen Vorschrift[3]) entstanden aus 98 mg unseres Reduktionsproduktes in 4 ccm konz. Schwefelsäure mit 250 mg Natriumnitrit in 3 ccm der Säure 67 mg Desiminoleukopterin.

$C_6H_4O_4N_4$ (196,1)	Ber.	C 36,72	H 2,06	N 28,58
	Gef.	„ 36,46	„ 2,18	„ 28,06

Titration von Leukopterinsulfat.

Zur Darstellung des Sulfats fügt man zu der Lösung von 4,5 g Leukopterin in 50 g 80-proc. Schwefelsäure 10 ccm Wasser. Nach Stehen über Nacht sind 5,3 g des Sulfats in schönen gelben glänzenden Täfelchen auskrystallisiert.

0,3888 g Leukopterin-sulfat wurden in 50 ccm $^n/_{10}$-Natronlauge gelöst. Dann wurde mit 22,9 ccm $^n/_{10}$-Salzsäure zurücktitriert.

$C_6H_5O_3N_5 . H_2SO_4$ (293,2) Ber. H_2SO_4 131 mg Gef. H_2SO_4 131 mg.

Silbersalz des Leukopterins. Eine Lösung von 500 mg Leukopterin in 250 ccm 10-proc. Ammoniak wird mit einer Lösung von 500 mg Silbernitrat

[1]) H. **277**, 159 (1943).
[2]) Vgl. Moser, Elektrolytische Prozesse, S. 114.
[3]) H. Wieland u. H. Metzger, A. **507**, 245 (1933).

in Ammoniak versetzt. Es fällt das gelbe Leukopterinsilber aus, das nur durch tagelanges Erhitzen auf 150° i. V. trocken zu erhalten ist.

$C_6H_4O_3N_5Ag$ (302) Ber. Ag 35,7 Gef. Ag 36,3.

2. Pteridinsynthesen.

2-Thio-6-amino-8,9-dioxypteridin.

250 mg 2-Thio-4,5,6-triaminopyrimidin werden, mit 1 g krystallisierter Oxalsäure verrieben, in einer Retorte im Verlaufe von $1^1/_2$ Stunden auf 240° erhitzt. Das Wasser wird von Zeit zu Zeit durch schwachen Unterdruck entfernt.

Das Reaktionsprodukt löst sich in 50 ccm $^n/_2$-Natronlauge und fällt beim Eintropfen in 100 ccm n-Essigsäure wieder aus. Durch mehrmaliges Umfällen und Kochen mit Tierkohle kann die Substanz rein erhalten werden. Die Ausbeute beträgt 300 mg, d. i. 90% d. Th.

Zur Analyse wurde bei 160° i. V. getrocknet.

$C_6H_5O_2N_5S$ (211,2)	Ber.	C 34,09	H 2,37	N 33,14
	Gef.	„ 33,95	„ 2,52	„ 32,85

2-Oxy-4,6-diamino-5-nitrosopyrimidin.

1 g 2-Oxy-4,6-diaminopyrimidin wird mit 200 ccm Wasser übergossen und dann in der gerade nötigen Menge Natronlauge gelöst; schließlich fügt man 10 ccm Eisessig zu. Nachdem man weiter unter Eiskühlung eine Lösung von 1 g Natriumnitrit hinzugegeben hat, scheidet sich im Laufe eines Tages die Nitrosoverbindung als schwerer, violetter Niederschlag in einer Ausbeute von 85 Proc. d. Th. ab.

Der Körper ist in Wasser, Essigsäure, Alkohol unlöslich, löslich in Natronlauge und 25-proc. Salzsäure.

$C_4H_3O_2N_5$ (155)	Ber.	C 30,97	H 3,23	N 45,13
	Gef.	„ 30,69	„ 3,27	„ 45,19.

2-Oxy-4,5,6-triaminopyrimidin.

1 g der Nitroso-Verbindung wird in der eben genügenden Menge $^n/_2$-Natronlauge gelöst und bis zur Entfärbung der Lösung Natriumhydrosulfit zugesetzt. Bei dieser Reduktion darf nur ganz vorsichtig auf dem Wasserbad erwärmt werden, da sonst leicht Ammoniak abgespalten wird. Durch Neutralisation der alkalischen Lösung mit Essigsäure wird in 55-proc. Ausbeute das 2-Oxy-4,5,6-triaminopyrimidin ausgefällt.

Da die freie Base sehr luftempfindlich ist, wird sie sofort in möglichst wenig heißer verdünnter Schwefelsäure gelöst. Beim Erkalten der Lösung fällt das Sulfat in glänzend-weißen rautenförmigen Plättchen aus.

$C_4H_7ON_5 \cdot H_2SO_4 + 1H_2O$ (255,1)	Ber.	C 18,82	H 4,31	N 27,44
	Gef.	„ 18,90	„ 4,03	„ 26,73.

2,8,9-Trioxy-6-aminopteridin (Iso-leukopterin).

1 g 2-Oxy-4,5,6-triaminopyrimidin-sulfat wird mit 700 mg Kaliumoxalat und 3 g Oxalsäure in einer Retorte langsam auf

250° erhitzt, wobei das Reaktionswasser durch Absaugen entfernt wird.

Die bräunliche Schmelze wird in 100 ccm $^n/_2$-Natronlauge gelöst, diese Lösung mit Tierkohle gekocht und in heiße Essigsäure getropft. Der farblose Niederschlag ist mikrokrystallin.

Man kann den Körper auch über das Sulfat reinigen. Aus einer an Pteridin gesättigten konz. Schwefelsäure fällt beim Verdünnen mit demselben Volumen Wasser schön krystallysiertes *gelbes* Sulfat aus. Mit Lauge–Essigsäure erhält man wieder das freie Pteridin. Der Reinigungseffekt ist sehr stark.

Zur Analyse wurde die Substanz bei 170° i. V. getrocknet.

$C_6H_5O_3N_5$ (195,1)	Ber.	C 36,91	H 2,58	N 35,90
	Gef.	„ 36,69	„ 2,57	„ 34,95.

2-Chlor-6-amino-8,9-dioxypteridin.

0,2 g Iso-leukopterin werden mit der 5-fachen Menge Phosphorpentachlorid in 10 ccm Phosphoroxychlorid 1 Stunde am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Pterin geht dabei vollständig in Lösung. Dann wird das Oxychlorid i. V. abgedampft, der Rückstand unter Kühlung vorsichtig mit 100 ccm $^n/_2$-Natronlauge aufgenommen und mit Essigsäure eben sauer gemacht. Im Verlaufe einiger Tage scheidet sich das 2-Chlor-6-amino 8,9-dioxypteridin in Form winziger gelber Nadeln ab.

Die Beilsteinprobe ist positiv, mit Silbernitrat entsteht keine Fällung.

$C_6H_4O_2N_5Cl$ (213,6) Ber. Cl 16,60 Gef. Cl 16,44.

6-Amino-8,9-dioxypteridin.

100 mg Chlorverbindung werden in 2 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure 10 Minuten gelinde erwärmt. Die durch Jodausscheidung stark braungefärbte Lösung wird mit Natronlauge neutralisiert und mit Sulfit entfärbt. Dann wird in Essigsäure eingetropft, wobei das 6-Amino-8,9-dioxypteridin ausfällt. Durch wiederholtes Umfällen kann die Verbindung in Form eines farblosen mikrokrystallinen Pulvers erhalten werden.

$C_6H_5O_2N_5$ (179,1)	Ber.	C 40,21	H 2,81	N 39,11
	Gef.	„ 40,08	„ 2,69	„ 38,42.

Läßt man die jodwasserstoffsaure Lösung längere Zeit stehen, so scheidet sich das Jodhydrat des 6-Amino-8,9-dioxypteridins in gelben Nadeln ab.

Desimino-xanthopterin.

2,4 g 2,6-Dioxy-4,5-diaminopyrimidin-sulfat werden mit 8 g Glyoxylsäurebisulfit-barium und 30 ccm 78-proc. Schwefelsäure 1 Stunde bei 95° gerührt. Man fügt 10 ccm Wasser hinzu (Eiskühlung) und zentrifugiert.

Aus der dunkelroten, im Eisschrank verwahrten Lösung krystallisiert über Nacht das Desiminoxanthopterin aus; es läßt sich durch Umkrystallisieren aus Wasser sehr schön analysenrein erhalten und ist farblos.

Zur Analyse bei 150° i. V. getrocknet.

4,044 mg Subst.: 5,904 mg CO_2, 0,892 mg H_2O. 3,301 mg Subst.: 0,953 ccm N_2, (22°, 701 mm).

$C_6H_4O_3N_4$ (180,1)	Ber.	C 39,98	H 2,22	N 31,09
	Gef.	„ 39,82	„ 2,45	„ 30,82.

II. Zur physiologischen Bedeutung der Pterine.

Im Vorkommen der Pterine auf den Flügeln der Schmetterlinge deutet sich an, daß man sie als Exkretstoffe aufzufassen hat, die von der Puppe während der Metamorphose zum Schmetterling ausgeschieden werden und die Produkte des Stickstoffstoffwechsels sind. Sie werden ja auch von mehreren Purinen: Harnsäure[1]), Xanthin[2]), Hypoxanthin[1]) begleitet.

Nachdem aber Koschara[3]) das Xanthopterin auch im Harn von Mensch und Tier sowie in zahlreichen Organen der Säugetiere aufgefunden hatte („Uropterin"), erhöhte sich das Interesse für die natürlichen Derivate des Pteridins sehr erheblich. Es erschien durchaus möglich, daß die Pteridine neben den Purinen am Aufbau der Nucleinsäuren oder anderer Eiweißpaarlinge beteiligt sind.

Xanthopterin steht zu Leukopterin in der nämlichen Beziehung wie Xanthin zu Harnsäure. Wir haben deshalb geprüft, ob die Xanthindehydrase, die Xanthin in Harnsäure überführt, auch die enzymatische Dehydrierung von Xanthopterin zu Leukopterin zu leisten vermag. Dies ist in der Tat der Fall.

Bei Gegenwart eines aus Rinderleber bereiteten Enzympräparates wird Methylenblau durch Xanthopterin ziemlich rasch entfärbt. Die Entfärbungsgeschwindigkeit beträgt, wie ein Parallelversuch zeigte, etwa 40 Proc. von der des Xanthins. Die Xanthin-dehydrase ist auch in der Kuhmilch enthalten (Schardinger-Enzym). Demgemäß wird der Farbstoff auch in frischer Milch von Xanthopterin entfärbt.

Die Enzymlösung wurde nach den Angaben von Harrison[4]) aus Rinderleber gewonnen. Die Entfärbungsversuche wurden in Thunberg-Röhrchen ausgeführt. Die Pteridine und das zum Vergleich mitgeprüfte Xanthin

[1]) A. Tartter, H. **266**, 130 (1940).
[2]) R. Purrmann, H. **260**, 105 (1939).
[3]) H. **240**, 127 (1936); **258**, 39 (1939); **259**, 97 (1939); **262**, 158 (1939).
[4]) Bioch. J. **23**, 982 (1929).

wurden in Lösungen verwendet, die jeweils 1 mg Substanz in 1 ccm $^{n}/_{100}$-Natronlauge enthielten. Dazu kamen überall 1 ccm $^{m}/_{5}$-Phosphatpuffer ($p_H = 7{,}6$), 2 ccm der Enzymlösung und 0,5 ccm $^{m}/_{5000}$-Methylenblau. $T = 37°$.

Substrat	Entfärbungszeit (in Minuten)
Xanthin	2
Xanthopterin	5
Desimino-xanthopterin	30
Leukopterin	>300
8-Desoxy-leukopterin	>300

Ein Ansatz gleicher Art, jedoch ohne Substrat wurde in der Beobachtungszeit ebenfalls nicht entfärbt.

Während in der Purinreihe die Aminoderivate viel langsamer Methylenblau entfärben als die entsprechenden Oxyverbindungen

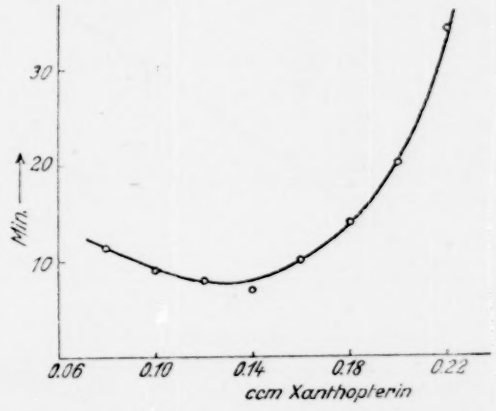


Fig. 1. Entfärbungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Xanthopterin-Konzentration.

— die Entfärbungszeit für Adenin ist z. B. rund 100-mal größer als für Hypoxanthin — liegen die Verhältnisse im Fall der Pteridine: Xanthopterin und Desimino-xanthopterin gerade umgekehrt.

Das eng eingegrenzte Optimum der Konzentration für die Entfärbungsgeschwindigkeit wird aus der vorstehenden Kurve (Fig. 1) ersichtlich, die sehr nahe mit der entsprechenden Kurve von Xanthin bzw. Hypoxanthin[1]) übereinstimmt.

Die enzymatische Dehydrierung von Xanthin und Hypoxanthin erfährt durch das Endprodukt, die Harnsäure eine starke Hemmung. Anders als hier wird der Vorgang beim Xanthopterin durch Leukopterin nicht beeinflußt. In einer Lösung, der die

[1]) Dixon u. Thurlow, Bioch. J. **18**, 977 (1924); vgl. auch Wieland u. Rosenfeld, A. **477**, 57 (1929).

gleiche Menge Leukopterin zugefügt war, blieben die Entfärbungszeiten die gleichen.

Die *enzymatische Dehydrierung* von Xanthopterin mit *Sauerstoff* als Wasserstoffacceptor wurde in der Schüttelapparatur manometrisch gemessen. Wie auf dem Kurvenbild (Fig. 2) zu sehen ist, verläuft sie gegenüber der von Xanthin, die gleichzeitig gemessen wurde, ungefähr im gleichen Verhältnis langsamer wie die Methylenblau-Entfärbung. Da in dem Enzympräparat Katalase enthalten war, konnte durch das bei der Reaktion gebildete Hydroperoxyd, das sofort zerstört wird, keine Hemmung eintreten.

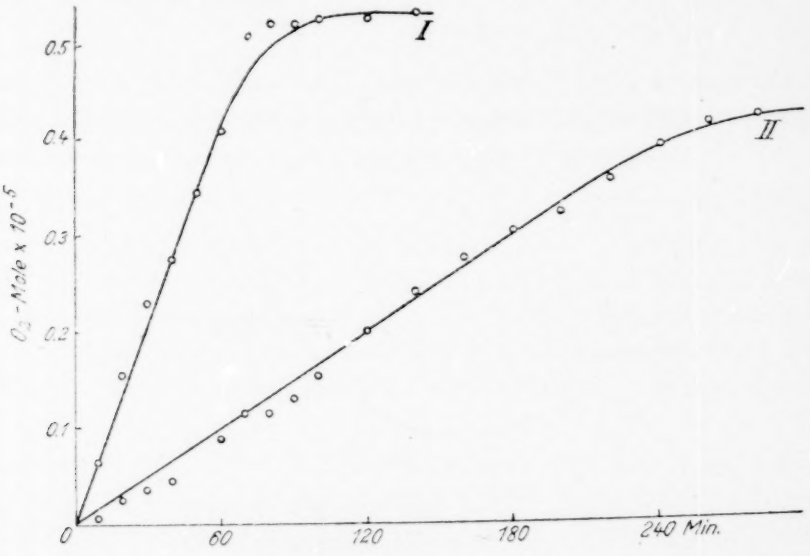
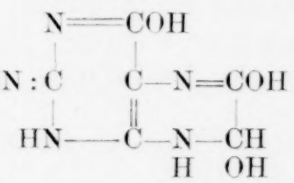


Fig. 2. Aerobe Dehydrierung von Xanthin und Xanthopterin.

In den Schüttelgefäßen befanden sich je 2 ccm Xanthopterin- bzw. Xanthinlösung, 2 ccm Phosphatpuffer (p_H = 7,6) und 2 ccm Enzymlösung.

Die Ansätze mit Xanthopterin wurden nach kurzer Zeit durch das sich ausscheidende Leukopterin getrübt. Für den Mechanismus der Dehydrierung gilt wohl die gleiche Vorstellung, die im Falle des Xanthins diskutiert wurde. Die Neigung, Hydrate zu bilden, ist bei den Pteridinen nicht geringer als bei den Purinen, und damit wird Xanthopterinhydrat (VIII) durch Dehydrierung in Leukopterin übergehen können, ebenso wie das analoge Xanthinhydrat in Harnsäure.

VIII



Das natürliche Isomere von Xanthopterin, das 8-Desoxyleukopterin (III) läßt sich enzymatisch nicht zu Leukopterin dehydrieren, wohl aber nimmt *Desimino-xanthopterin* (VII), in dem die Doppelbindung zwischen 9 und 10 auch zur Hydratbildung verfügbar ist, Sauerstoff auf.

Die Aufnahme von nicht ganz 2 Äquivalenten Sauerstoff bei der enzymatischen Dehydrierung von Xanthopterin (Fig. 2) stellte sicher, daß die Reaktion nicht über das zunächst liegende Produkt, über Leukopterin hinausgegangen sein konnte. Da die Isolierung und Identifizierung einer so geringen Menge Leukopterin, wie sie bei den Versuchen anfiel, sehr unbequem gewesen wäre, wurde die kürzlich von P. Decker[1]) ausgearbeitete optische Methode benützt, die auf der Abhängigkeit der Fluorescenzstärke alkalischer Leukopterinlösungen vom p_H aufgebaut ist. Aus Fig. 3

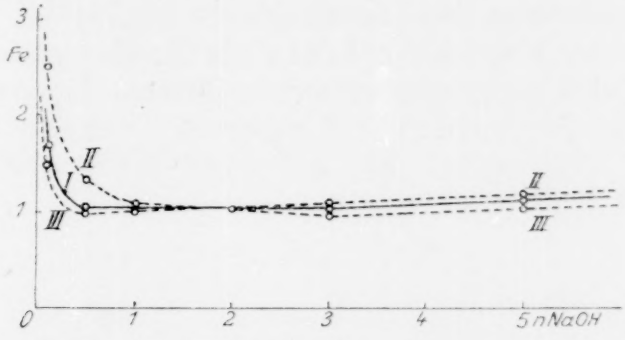


Fig. 3. Fluorescenzmessung.

I. Die Lösung des enzymatisch oxydierten Xanthopterins,
II. 9 Teile von Lösung A und 1 Teil von Lösung B,
III. 8 „ „ „ A „ 2 Teile „ „ B.

A. 2 ccm Leukopterin + 2 ccm Puffer + 5 ccm Wasser + 1,3 ccm 2 n-NaOH.
B. 2 ccm Xanthopterin, im übrigen wie A.

Die Enzymlösung besaß keine Fluorescenz.

kann man ersehen, daß in unserem Ansatz neben Leukopterin noch eine geringe Menge nicht dehydrierten Xanthopterins enthalten ist, wahrscheinlich von dem ausfallenden Leukopterin mitgerissen. Der so gefundene Xanthopteringehalt entspricht ziemlich gut dem Zuwenig an Sauerstoff (etwa 15 Proc.) bei der enzymatischen Dehydrierung.

Nach der gleichen fluorescenz-analytischen Methode konnte im Menschenharn das Vorkommen von Leukopterin *nicht* nachgewiesen werden. Die Empfindlichkeitsgrenze der Analyse liegt bei einer Leukopterinkonzentration von 0,2 mg/Liter. Koschara

[1]) H. **274**, 223 (1942).

gibt für Xanthopterin im Harn die 5-fach größere durchschnittliche Konzentration von 1 mg/Liter an. Wenn demnach Leukopterin überhaupt im Harn des Menschen ausgeschieden wird, dann höchstens in einer Menge, die weit unter der des ausgeschiedenen Xanthopterins liegt. Die Verhältnisse sind gerade die umgekehrten, wie bei den Purinen, wo die Endstufe der Dehydrierung, die Harnsäure im Harn dominiert.

Es gibt 2 Möglichkeiten einer Erklärung für diese „Anomalie" der Pteridine:

1. Leukopterin erfährt unter der Wirkung eines besonderen Enzyms einen Abbau, etwa so wie Harnsäure vom Hund in Allantoin übergeführt wird.

2. Es besteht ein Redox-Gleichgewicht zwischen Xanthopterin und Leukopterin, in dem — wenigstens im lebenden Organ — die Hydroverbindung, das Xanthopterin begünstigt ist.

Diese zweite Möglichkeit halten wir für die wahrscheinlichere und sie wird sich experimentell prüfen lassen. Denn wenn sie zutrifft, müßte Leukopterin für ein geeignetes Substrat als Wasserstoffacceptor verwendbar und auf diese Weise enzymatisch zu Xanthopterin hydrierbar sein.

(Abgeschlossen am 2. Dezember 1943.)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, München; für den Anzeigenteil: Anton Burger, Berlin-Tempelhof
Verlag Chemie, G. m. b. H. (Geschäftsführer Ed. G. Kreuzhage), Berlin W 35, Woyrschstr. 37
Zur Zeit ist Anzeigen-Preisliste Nr. 3 gültig — Printed in Germany
Druck: Metzger & Wittig, Leipzig

H 1085

UNIVERSITY OF CALIFORNIA
JAN 3
LIBRARY

JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

Herausgegeben von

H. WIELAND

BAND 555, HEFT 3

Mit 8 Figuren im Text

Ausgegeben am 8. Mai 1944

VERLAG CHEMIE, G. m. b. H., BERLIN

Inhalt.

Seite

Eugen Müller und Erwin Hertel, Substitution und Biradikalbildung. Mit 3 Figuren im Text 157

Hermann Frahm, Über das Polykondensationsgleichgewicht von d-Glucose in Gegenwart von Chlorwasserstoff als Katalysator. Mit 5 Figuren im Text 187

Alfred Bertho, Kurchi-Alkaloide. III 214

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung.

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die **Korrekturen rasch zu erledigen.** Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrags.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. **Methyl-naphtyl-keton,** nicht „Methylnaphtylketon".

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Die Wiedergabe der **Analysen** ist von Band 430 an in der Schreibweise festgelegt. Wenn für dieselbe Substanz mehrere Analysen gleicher Art gebracht werden, empfiehlt sich die Anordnung gemäß folgendem Beispiel: 0,1270, 0,1404, 0,1176 g Subst.: 0,2854, 0,3062, 0,2459 g Co_2, 0,0903, 0,1244, 0,0990 g H_2O.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemeinen eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion.

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, München, Sophienstr. 9.

30 Sonderabzüge werden den Verfassern umsonst geliefert, eine größere Zahl unter Berechnung.

Abonnementspreis je Gruppe von 4 Bänden (z. B. 553–556 usw.) Inland und Ausland RM. 40.—. Einzelne Bände (soweit noch lieferbar) RM. 11.—; Einzelhefte RM. 4.—.

Copyright 1944 by Verlag Chemie, G. m. b. H., Berlin.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

555. Band

Substitution und Biradikalbildung.

I. Der Einfluß von Methylgruppen im System des p,p'-Bis-[diaryl-methyl]-diphenyls[1].

Von *Eugen Müller* und *Erwin Hertel*[2].

Mit 3 Figuren im Text.

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt a. M.]

(Eingelaufen am 14. Oktober 1943.)

Das Ziel der mit der vorliegenden Arbeit beginnenden Untersuchungsreihe ist es, verschiedene Atome oder Atomgruppen in ein zur Biradikalbildung geeignetes, an sich aber diamagnetisches Grundsystem, einzuführen, und den Einfluß dieser Substituenten auf die Ausbildung eines paramagnetischen Biradikals mittels der magnetischen Methode zu untersuchen.

Chinoide Biradikale des Substitutionstypus[3].

Als einfache Gruppe zur Beurteilung des Einflusses der Substitution auf die Ausbildung des paramagnetischen Biradikalzustandes wählten wir die Methylgruppe. Ein elektromerer Effekt macht sich bei der Methylgruppe nach den bisherigen Erfahrungen[4] nicht bemerkbar. Es bleiben nur die verhältnismäßig kleinen induktiven Effekte übrig und der durch die Raumbeanspruchung der Methylgruppe gegebenenfalls verursachte „sterische" Effekt.

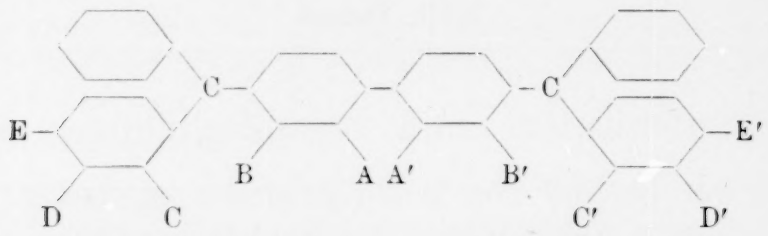
[1] XXIV. Mitt. der Reihe: Magnetische Untersuchungen organischer Stoffe. XXIII. Mitt. Z. Elektroch. im Druck (1943). Diskussionstagung der Deutschen Bunsengesellschaft in Frankfurt a. Main, 26./27. 3. 1943.

[2] Diss. 30 Frankfurt a. M. 1943.

[3] Über ein echtes Azobiradikal, das m-Azo-ditrityl vgl. G. Wittig und B. Fartmann, A. **554**, 213 [1943]. Auf die theoretischen Schlußfolgerungen wird bei anderer Gelegenheit eingegangen werden.

[4] E. Müller, Neuere Anschauungen der organischen Chemie, S. 202, Verlag Springer, Berlin, 1940.

Als Grundtypus zogen wir den diamagnetischen Tschitschibabinschen KW.-Stoff heran, das p,p'-Bis-(diphenyl-methyl)-diphenyl, und substituierten zunächst je zwei symmetrisch gelegene H-Atome durch Methylgruppen (A, A'; B, B'; C, C'; D, D'; E, E').



In Fortsetzung der schon mit H. Neuhoff[1]) begonnenen Versuche, berichtet diese Arbeit im folgenden über die an den Isomeren (A, A'), (B, B'), (C, C') und (D, D')[2]) erzielten Ergebnisse, deren Zusammenfassung sich am Schluß des theoretischen Teiles findet[3]).

A. Darstellung der methyl-homologen Bis(diarylmethyl)-diaryle.

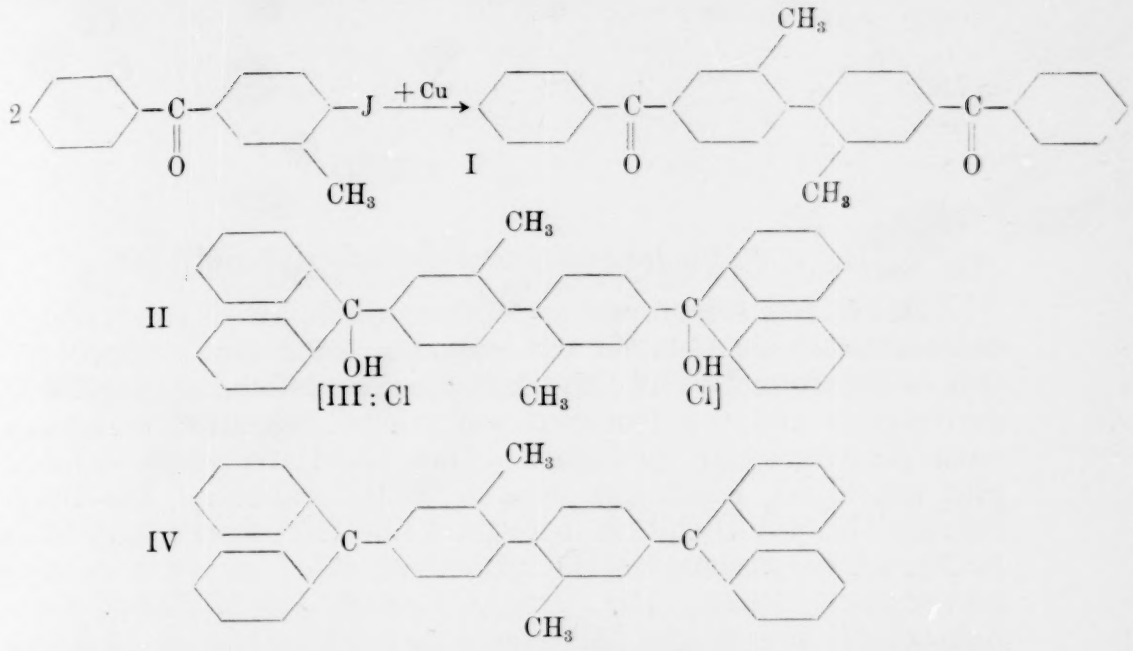
I. *4, 4'-Bis-(diphenyl-methyl)-2, 2'-ditolyl* (III).

Als Ausgangsmaterial zogen wir das bekannte 3-Methyl-4-amino-benzophenon heran, das nach Überführung in das Jodprodukt der Ullmannschen Reaktion unterworfen und in das 2, 2'-Dimethyl-4, 4'-dibenzoyldiphenyl übergeführt wurde. Die Behandlung des letzteren mit Lithiumphenyl liefert das ditertiäre Carbinol, woraus in bekannter Weise das gesuchte Dichlorid entsteht.

Auch über das inzwischen von anderer Seite[4]) dargestellte 2, 2'-Dimethyl-4, 4'-dicyan-diphenyl gelangt man durch Umsetzung mit Lithiumphenyl über die nicht isolierte Zwischenstufe des Diketimids zum Diketon (I) usw.

Durch Herausnahme der beiden Halogenatome mittels molekularen Silbers erhält man das gesuchte 4, 4'-Bis(diphenyl-methyl)-2, 2'-ditolyl (IV), das in seinen Eigenschaften mit dem nach unserer ersten Mitteilung[5]) über diese Verbindungstypen von W. Theilacker und W. Ozegowski[6]) beschriebenen Stoff

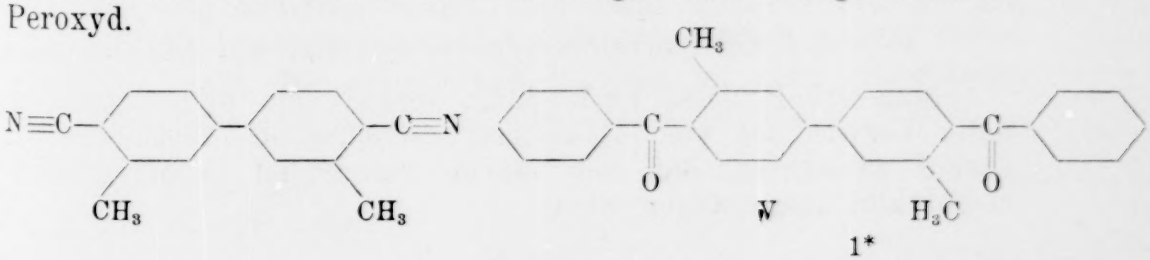
[1]) B. **72**, 2072 (1939).
[2]) Über die weiteren Isomeren, auch tetrasubstituierte Verbindungen usw., wird bei späterer Gelegenheit berichtet.
[3]) S. 181.
[4]) W. Theilacker und W. Ozegowski, B. **73**, 40 (1940).
[5]) Eugen Müller und H. Neuhoff, B. **72**, 2033 (1939).
[6]) B. **73**, 33 (1940).

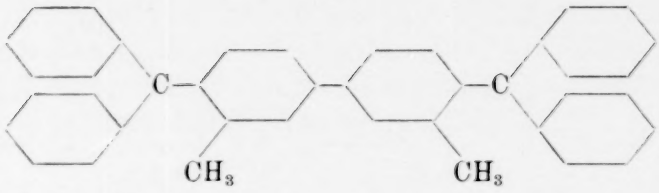


übereinstimmt. Hier sei nur noch besonders auf die Lösungsfarbe einer 2-proz. benzolischen Lösung dieses KW.-Stoffs in Benzol hingewiesen, die bei Zimmertemperatur schwach gelbgrün, bei 80° dagegen tief dunkelweinrot ist.

II. *4,4'-Bis-(diphenyl-methyl)-3,3'-ditolyl* (VIII).

Zur Darstellung dieser Verbindung gingen wir von dem bekannten 3,3'-Dimethyl-4,4'-dicyan-diphenyl aus, das durch Umsetzung mit Lithiumphenyl über das nicht isolierte Diketimid das 3,3'-Dimethyl-4,4'-dibenzoyldiphenyl (V) liefert. Erneute Behandlung mit Lithiumphenyl führt zu dem gesuchten ditertiären Carbinol, dem 3,3'-Dimethyl-4,4'-bis-(diphenyl-oxymethyl)-diphenyl (VI). Das feste, farblose Dicarbinol liefert mit H_2SO_4 konz. eine bordeauxrote Halochromie. Die Überführung in das entsprechende Dichlorid wurde analog dem 2,2'-Ditolylderivat ausgeführt. Die Herausnahme des Halogens mit molekularem Silber führt beim Arbeiten in Benzol zu einer intensiv stahlblauen Lösung des gesuchten KW.-Stoffes (VIII). Die blaue Lösung ist sehr luftempfindlich und führt ohne Auftreten des Schmidlin-Phänomens unter sofortiger Entfärbung zu einem Peroxyd.

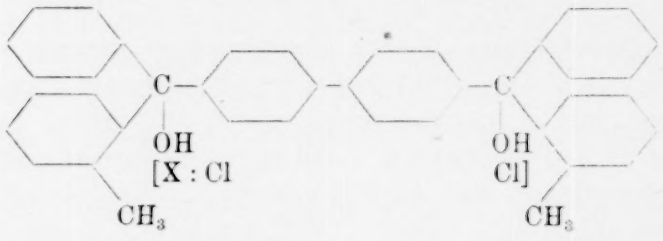


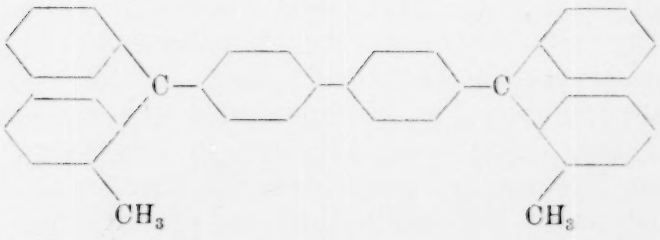
VIII 

VI OH
VII Cl

III. *4,4'-Bis-(phenyl-o-tolyl-methyl)-diphenyl* (XI).

Durch Behandeln von p,p'-Dibenzoyl-diphenyl mit o-Tolylmagnesiumbromid entsteht das gesuchte ditertiäre Carbinol (IX). Das o-Bromtoluol wird zweckmäßig aus besonders sorgfältig gereinigtem und von Isomeren weitgehend befreitem o-Toluidin nach Sandmeyer gewonnen. Das ditertiäre, feste Carbinol gibt mit H_2SO_4 konz. eine dunkelrote Halochromie. Die Überführung in das Dichlorid bereitet keine Schwierigkeiten. Der in Benzol vorgenommene Halogenentzug führt zu einer intensiv rotvioletten Lösung. Der neue KW.-Stoff ist in Benzol ziemlich schwer löslich und fällt aus seinen übersättigten Lösungen in Form von dunkelrot-metallisch glänzenden Kristallen an. An der Luft entsteht nach längerem Schütteln der benzolischen Lösung, ohne daß ein Schmidlin-Phänomen beobachtet werden konnte, ein zunächst gallertartiges, später fest werdendes Peroxyd.

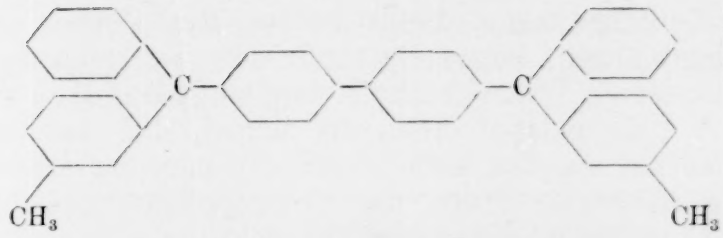
IX 

XI 

IV. *4,4'-Bis-(phenyl-m-tolyl-methyl)-diphenyl* (XIV).

Man erhält diese Verbindung analog dem ortho-Isomeren unter Verwendung von m-Tolylmagnesiumbromid. Besonders ist darauf zu achten, daß von einem weitgehend isomerenfreien m-Toluidin ausgegangen wird.

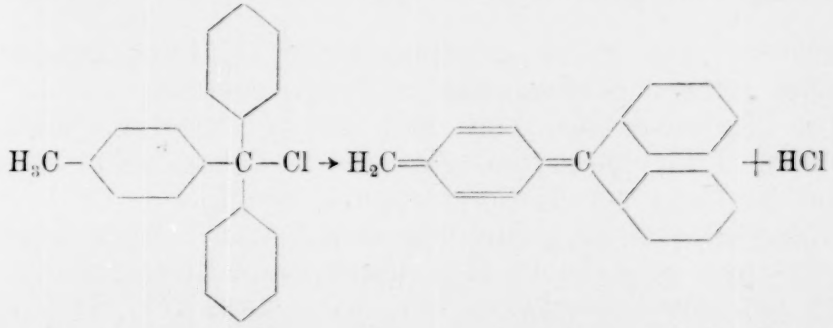
XII OH
XIII Cl

XIV 

Bei der Herausnahme des Halogens entsteht eine sehr luftempfindliche, blauviolette, benzolische Lösung des KW.-Stoffs XIV. Die Farbe dieser Lösung ist der des Tschitschibabinschen KW.-Stoffs zum Verwechseln ähnlich. An der Luft bildet sich ein festes Peroxyd.

B. Umsetzung der Bis-(diaryl-chlor-methyl)-diaryle mit Pyridin.

Zur Beurteilung der Stabilität der neuen, aus den Dichloriden unter Herausnahme der Chloratome entstehenden Kohlenwasserstoffe (IV, VIII, XI, XIV), ist es von besonderer Bedeutung, die Reaktion dieser Halogenide mit Pyridin zu untersuchen. Die neuen Kohlenwasserstoffe lassen sich formal als doppelte Triarylmethyle auffassen. Wie zuerst W. Schlenk und E. Meyer[1]) gezeigt haben, sind methylsubstituierte Triarylmethylchloride gegen Pyridin unbeständig und liefern nach Abspaltung von HCl stark ungesättigte, tiefgefärbte Chinodimethanderivate, z. B.:

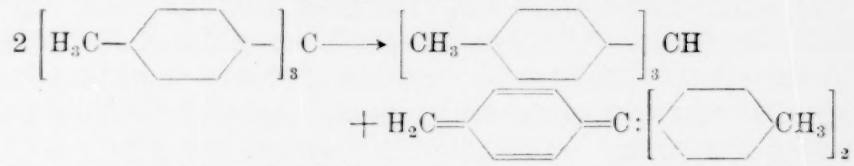


Die aus methylsubstituierten Triarylmethyl-chloriden durch Halogenentzug entstehenden freien Monoradikale sind, wie schon Gomberg[2]) frühzeitig fand, ebenfalls meist recht unbeständig. Bei raschem Arbeiten erhält man zwar ein Peroxyd als ein Zeichen für das intermediäre Auftreten eines echten freien Radikals, aber das entstehende Radikal ist sehr unbeständig und verändert sich in damals nicht näher bekannter Weise.

---

[1]) B. **52**, 9 (1919).
[2]) B. **37**, 1626 (1904).

Einen Zusammenhang dieser beiden Reaktionen, also der Chinodimethanbildung einerseits und der Veränderung eines methylsubstituierten Triarylmethyls, fanden später Marvel und Mitarbeiter[1]). Es gelang ihnen zu zeigen, daß das zunächst gebildete Radikal spontan eine Disproportionierung erleidet und dabei in die reduzierte Stufe, das Tritanderivat, und die oxydierte, das Chinodimethanderivat, übergeht.



Das Chinodimethanderivat polymerisiert sich als Vinylverbindung zu einem harzartigen, nicht näher charakterisierten Stoff.

Besonders erwähnenswert ist die Beobachtung von Marvel, daß bei der Herausnahme von HCl aus dem p-Tritolyl-chlorid zunächst eine in ihrer Farbe mit der ursprünglichen Radikallösung völlig übereinstimmend gefärbte Lösung entsteht, die erst bei längerem Stehen verblaßt. Das Verschwinden der Farbe hängt offenbar mit der Polymerisationsfähigkeit der gebildeten Vinylverbindung zusammen, da andere Halogenide, die im aromatischen Kern eine Äthyl- oder Propylseitenkette tragen, kein Verblassen der Farbe zeigen. Dies stimmt gut mit der Beobachtung über die geringe Polymerisationsneigung solcher Vinylverbindungen überein, die dem Typus $R{-}CH{=}C\begin{matrix}R'\\ \diagup\\ \diagdown\\ R\end{matrix}$, R und R' ≠ H entsprechen. Der Wert colorimetrischer Untersuchungen wird dabei bei solchen Stoffen sehr in Frage gestellt.

Die Herausnahme von HCl bei geeigneten, methylsubstituierten Triarylmethylhalogeniden ist aber sehr wesentlich von der Stellung der Methylgruppe abhängig.

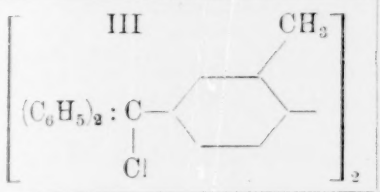
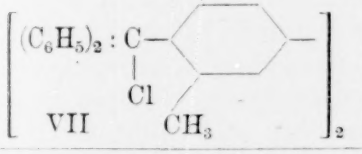
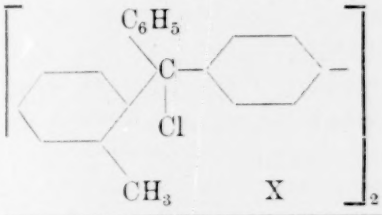
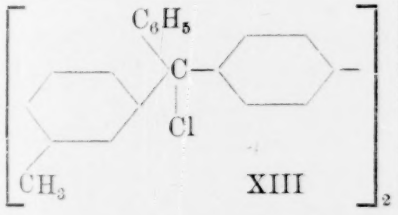
Während eine in p-Stellung zum Tritan-C-Atom befindliche Methylgruppe sehr leicht HCl unter Chinodimethanbildung abspaltet, ist diese Reaktion bei ortho-ständiger Methylgruppe sehr erschwert und bei meta-ständiger CH_3-Gruppe wegen der Unmöglichkeit der Ausbildung eines meta-chinoiden Systems nicht vorhanden. Ein analoges Verhalten finden Marvel und Mitarbeiter hinsichtlich der Stabilität der entsprechenden Tritolylmethylradikale.

Ähnliche Verhältnisse, wie sie bei diesen methylsubstituierten Monoradikalen des Trityltypus vorliegen, sind auch bei unseren neuen, methylsubstituierten, „doppelten" Tritylradikalen zu erwarten.

[1]) Amer. Soc. **61**, 2769, 2771 (1939).

Zur Prüfung dieser Verhältnisse behandelten wir unsere Dichloride mit Pyridin. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle I zusammengestellt:

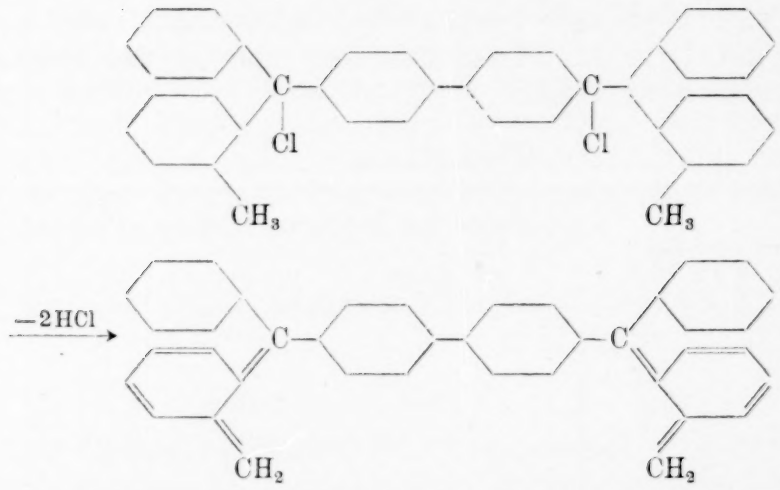
Tabelle I.

Dichlorid in 1 proz. Lösung in Pyridin	Farbe bei Erhitzungsdauer:		Farbänderung nach Luftzutritt
	30′ : 100°	30′ : 115°	
 III	farblos bis schwach gelb	farblos	—
 VII	schwach rosa	schwach rot	gelb
 X	rot	intensiv violettrot	gelb
 XIII	fast farblos		gelb

Aus diesen Versuchen folgt, daß auch in unserem Falle die in meta-Stellung substituierten Verbindungen (III und XIII) weitgehend stabil gegen den Pyridineinfluß sind. Auch die ortho-Verbindung VII verhält sich normal. Eine Ausnahme macht hingegen der Stoff X. Hier tritt bei der Pyridinbehandlung in der Wärme sofort eine intensive Violett-Rotfärbung auf. Das Absorptionsband liegt nach qualitativer Beobachtung bei etwa $\lambda = 5300—5800$ AE.

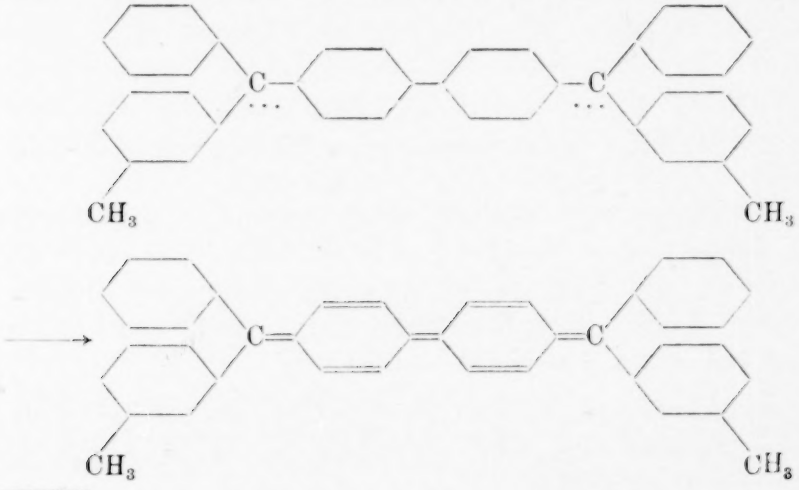
Die Reaktion des Dichlorids mit Pyridin könnte man daher unter HCl-Abspaltung und Ausbildung eines Bis-o-chino-dimethanderivates deuten[1]):

[1]) Vgl. dazu S. 180, Anm. 6.



Die Lösungsfarbe dieses Chinodimethanderivates in Pyridin ist sehr ähnlich der Farbe einer benzolischen Lösung von XI. Dies geht auch aus der qualitativ bestimmten Absorption bei $\lambda \sim 5300-5700$ hervor. Trotz der Ähnlichkeit beider Spektren möchten wir vorläufig annehmen[1]), daß der KW.-Stoff XI als orthomethyl-Substitutionsprodukt keine leichte Disproportionierung eingeht, wofür auch die immerhin beträchtliche Stabilität des Di-phenyl-o-tolyl-methyls spricht. Damit scheiden die durch Anwesenheit der Methylgruppen denkbaren Stabilisierungsmöglichkeiten durch Disproportionierung und Chinodimethanbildung für die KW.-Stoffe IV, VIII, XIV und wohl auch für XI aus.

Eine weitere Stabilisierungsmöglichkeit der neuen KW.-Stoffe ist formal in allen Fällen durch weitgehenden Übergang in ein diamagnetisches Diphenochinon-System gegeben, z. B.:



[1]) Auch der Tschitschibabinsche KW.-Stoff zeigt in Pyridin qualitativ dieselbe Lage der Absorption (6000—5400 AE) wie in Benzol.

In welchem Maße diese zweite Stabilisierungsmöglichkeit durch Anwesenheit der Methylgruppen zugunsten des echten Biradikalzustandes zurücktritt, kann erst durch das Ergebnis der magnetischen Messungen sichergestellt werden. Bevor wir uns der Besprechung dieser Meßergebnisse zuwenden, ist die Frage der Raumbeanspruchung der Methylgruppen und die hierdurch mögliche Behinderung der freien Drehbarkeit zu erörtern. Zur Klärung dieser Fragen zogen wir die U.V.-Spektren geeigneter Derivate heran.

C. U.V.-Absorptionsmessungen einiger Diketone und Di-carbinole der Diphenylreihe.

Gelegentlich der Darstellung des ersten, atropen Biradikals[1]) wurden zur Konstitutionsermittlung die U.V.-Spektren einiger als Zwischenprodukte dienenden Diketone der Diphenylreihe näher untersucht. In Übereinstimmung mit Befunden amerikanischer Autoren[2]) konnte festgestellt werden, daß sich die U.V.-Spektren atroper Verbindungen im Verhältnis zu den entsprechenden „hälftigen" Benzolderivaten in sehr charakteristischer Weise unterscheiden. Beispielsweise zeigt das o,o'-Tetrachlor-4,4'-dibenzoyl-diphenyl bei fast der gleichen Wellenlänge wie das „hälftige" 3,5-Dichlorbenzophenon ein Absorptionsmaximum mit einem Extinktionskoeffizienten, der etwa das Doppelte von dem des Monoketons darstellt. Durch die Behinderung der freien Drehbarkeit beeinflussen sich in diesem und auch in anderen hier nicht erwähnten Beispielen[3]) die beiden Phenylkerne des Diphenylsystems praktisch nicht; sie sind in optischer Beziehung völlig unabhängig voneinander. Ist dagegen keine Behinderung der freien Drehbarkeit vorhanden, so wächst das Intensitätsverhältnis der Absorption beim λ_{max} im U.V. auf Werte bis 1 : 100, wie beim Übergang von Benzol zu Diphenyl.

In diesem Zusammenhang wurden die U.V.-Spektren der folgenden Ketone aufgenommen:

4,4'-Dibenzoyl-2,2'-dimethyl-diphenyl (I)
4,4'-Dibenzoyl-3,3'-dimethyl-diphenyl (V)
4,4'-Dibenzoyl-diphenyl
Benzophenon.

Ferner gelang es bisher nicht, aus Lösungen von XI das auf anderem Wege hergestellte Di-tritanderivat zu isolieren. Dieses Di-tritanderivat, das Bis-[o-tolyl-phenyl-methan]-diphenyl, bildet sich bei der Reduktion des betreffenden Dichlorides mit Zinn und HCl und schmilzt bei 162°. Ber. C 92,9; H 7,1; gef. C 92,95, 92,92; H 6,83, 6,80.

[1]) E. Müller u. H. Neuhoff, B. **72**, 2033 (1939).

[2]) Pickett, Walter u. France, Amer. Soc. **58**, 2296 (1936).

[3]) Vgl. hierzu E. Müller u. E. Tietz, B. **74**, 807 (1941).

Die Ergebnisse zeigt die Fig. 1.

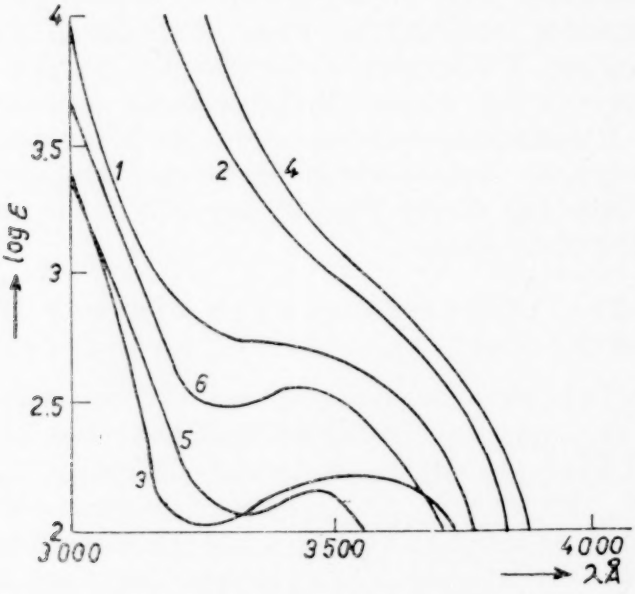


Fig. 1.

1 p-Dibenzoyl-o-ditolyl (I), 4 p-Dibenzoyl-diphenyl,
2 p-Dibenzoyl-m-ditolyl (V), 5 3,5-Dichlorbenzophenon [1])
3 Benzophenon, 6 entspr. Diphenylverbindung [1]).

Für einen genauen Vergleich der U.V.-Spektren unserer Diketone I und V wären noch die Aufnahmen der Spektren der „hälftigen" methylierten Verbindungen, also des Phenyl-m- und Phenyl-o-tolyl-ketons, erforderlich. Äußere Gründe zwangen uns, von diesen Aufnahmen zunächst abzusehen). Da aber erfahrungsgemäß die Einführung einer Methylgruppe in einen Phenylkern den Charakter der Absorption nur in untergeordnetem Maße beeinflußt, können wir zum Vergleich durchaus die Spektren der unsubstituierten „hälftigen" Verbindungen heranziehen, ohne daß die zu ziehenden Schlußfolgerungen beträchtlich an Sicherheit einbüßen.

I zeigt ein wenig ausgeprägtes, auf der langwelligen Seite liegendes Absorptionsband. Diese Verhältnisse ähneln etwas der U.V.-Absorption des Dibenzoyl-diphenyls, bei dem das langwelligere Maximum eine Überlagerung erfahren hat. Das langwellige Maximum von I dürfte sich näherungsweise im Gebiet von λ 3350—3450 befinden, die Höhe der Extinktion beträgt bei λ 3400 : $\lg \varepsilon = 2{,}7$.

Gegenüber dem U.V.-Spektrum des Benzophenons ($\lambda_{max} = 3500$, $\lg \varepsilon = 2{,}2$) dürfte eine geringe Verschiebung um etwa 100 AE im λ_{max} zum kurzwelligeren Ende des Spektrums eingetreten sein. Das Verhältnis der Extinktionskoeffizienten im λ_{max} ist $2{,}7 - 2{,}2 = 0{,}5$, also 1 : 3,2.

Diese Verhältnisse sind daher ähnlich denen, die wir bei dem Vergleich der U.V.-Spektren sicher atroper Verbindungen früher gefunden haben[3]).

[1]) Nach E. Müller und H. Neuhoff, B. 72, 2068 (1939).

[2]) Diese Spektren werden bei späterer Gelegenheit aufgenommen.

[3]) Das Intensitätsverhältnis bei λ_{max} beträgt bei dem Paar 4,4'-Dibenzoyl-2,2'; 6,6'-Tetrachlor-diphenyl und 3,5-Dichlor-benzophenon 1 : 2,5 und beim 2,2'; 6,6'-Tetrachlordiphenyl-4,4'-dicarbonsäuredimethylester und 3,5-Dichlor-benzoesäuremethylester 1 : 3,1.

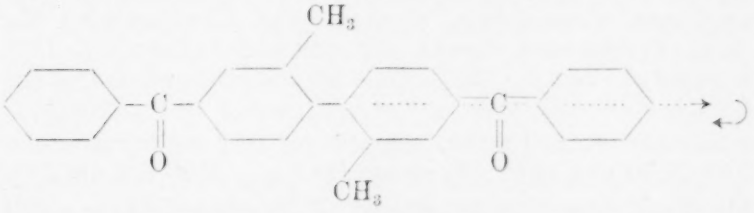
Das U.V.-Absorptionsspektrum von V unterscheidet sich kaum noch von dem der unsubstituierten Verbindung. Sowohl beim p, p'-Dibenzoyldiphenyl wie auch bei V ist das langwelligere Maximum durch das nach dem Sichtbaren verschobene kurzwelligere überlagert. Das Vorhandensein eines langwelligen Maximums macht sich nur noch durch eine Bandenschulter bemerkbar.

Die Absorptionskurve von V verläuft im wesentlichen parallel der des unsubstituierten Diketons und ist nur nach dem fernen U.V. verschoben. Daher ist auch das Intensitätsverhältnis beim λ_{max}, soweit man es abschätzen kann, praktisch weitgehend ähnlich dem des Paares p, p'-Dibenzoyldiphenyl-Benzophenon.

Welche Schlüsse lassen sich aus den U.V.-Absorptionsspektren der beiden Verbindungen I und V hinsichtlich ihrer Konstitution ziehen?

V entspricht nach seinem U.V.-Spektrum so weitgehend dem unsubstituierten Grundtypus, daß hier mit Sicherheit keine Behinderung der freien Drehbarkeit der beiden Phenylkerne des Diphenylsystems vorliegen kann. Das Ergebnis stimmt mit den üblichen Modellvorstellungen überein und hat hier nur im Zusammenhang mit dem U.V.-Spektrum von I Bedeutung. Dieses Spektrum reiht sich, bezüglich Lage und Intensitätsverhältnis des λ_{max} im Vergleich zur „hälftigen" Verbindung, den an echten atropen Stoffen ermittelten Regelmäßigkeiten ein. Daraus folgt, daß dieses Diketon (I) wegen der Anwesenheit von zwei zur Diphenylverknüpfung ortho-ständiger Methylgruppen in seiner freien Drehbarkeit um die, beiden Kernen gemeinsame Achse behindert sein muß. Beide Kerne des Diphenylsystems sind in optischer Beziehung ziemlich unabhängig voneinander.

Dieses Ergebnis entspricht durchaus den Raumvorstellungen, die man sich vom Aufbau der Verbindung I machen kann. Nur für den Fall, daß die beiden Methylgruppen auf genau entgegengesetzten Seiten der durch die Phenylkerne gegebenen Ebene sich befinden, ist eine koplanare Lagerung möglich, während alle



anderen Stellungen der beiden Phenylkerne bei Schwingungen um die gemeinsame Diphenylachse zu nichtebenen Raumanordnungen führen. Immerhin ist modellmäßig die Behinderung der freien Drehbarkeit nicht so groß, wie bei den in allen vier ortho-Stellungen substituierten Systemen. Ob ein solcher verschiedener Grad der Drehbehinderung auch im U.V.-Spektrum zum Ausdruck kommt, muß vorläufig wegen zu geringer Ver-

suchsbeispiele dahingestellt bleiben. Das U.V.-Spektrum von I zeigt aber, daß eine Drehbehinderung auch bei dem nur durch zwei Methyle in ortho-Stellung zur Diphenylverknüpfung substituierten p, p'-Diketon ermittelt werden kann unter vorsichtiger Benutzung der an 4-fach in ortho-Stellung substituierten Verbindungen gefundenen Regelmäßigkeiten.

Von Bedeutung ist in diesem Zusammenhang der Vergleich der von uns aufgenommenen Spektren mit den von M. T. O'Shaughnessy und W. H. Rodebush[1]) untersuchten U.V.-Absorptionen von 2,2'-Methylsubstituierten Diphenylen. Im Gegensatz zu den in ortho-Stellung zur Diphenylverknüpfung 4-fach substituierten Verbindungen zeigen die 2-fach substituierten Diphenylderivate bei λ 2600 nur eine Andeutung eines Bandenmaximums, sind aber in der Höhe der Extinktion im Vergleich zur unsubstituierten Verbindung wieder stark erniedrigt. Der Kurvenhabitus des 2,2'-Dimethyl-diphenyls entspricht somit ganz unseren Befunden. Zur Klärung dieser Verhältnisse wären Messungen im kurzwelligeren Ultraviolett sehr wünschenswert.

Um weiteres Versuchsmaterial über die Anwendbarkeit der „Ultraviolett"Regel zu sammeln, wandten wir uns den U.V.-Absorptionsspektren folgender ditertiärer Carbinole zu, die im Verlauf der Darstellung unserer KW.-Stoffe als Zwischenprodukte anfielen:

(II) p, p'-Bis-(diphenyl-oxy-methyl)-2, 2'-dimethyldiphenyl,
(VI) p, p'-Bis-(diphenyl-oxy-methyl)-3, 3'-dimethyldiphenyl,
(IX) p, p'-Bis-(phenyl-o-tolyl-oxymethyl)-diphenyl,
(XII) p, p'-Bis (phenyl-m-tolyl-oxymethyl)-diphenyl.

Bei dem im folgenden beschriebenen Vergleich der U.V.-Spektren ditertiärer Carbinole zogen wir die Spektren der unmethylierten „hälftigen" Verbindungen heran[2]). Für die zu ziehenden Schlußfolgerungen gilt daher das Gleiche wie bei den Diketonen.

Aus der Fig. 2 ergibt sich sofort eine Sonderstellung der U.V.-Absorption von II. Im Gegensatz zu dem Spektrum der unsubstituierten Verbindung, dem Bis-diphenyl-oxy-methyl)-diphenyl, zeigt II kein ausgeprägtes Maximum im längerwelligen Ultraviolett, sondern eine Überlagerung der aus dem ferneren U.V. kommenden Bande mit der langwelligeren. Das Maximum der langwelligeren Bande läßt sich nur näherungsweise abschätzen und dürfte bei λ_{max} 2500 AE. und $\lg \varepsilon = 3{,}85$ sein. Das „hälftige" Triphenylcarbinol zeigt eine Feinstruktur, angedeutet mit mehreren kleinen Maxima bei $\lambda = 2530$, 2590 und 2640 AE, wobei für λ_{max} 2530 AE die Extinktion ist: $\lg \varepsilon = 2{,}74$. Das entsprechende „doppelte" Dicarbinol, das p, p'-Bis-(diphenyl-oxy-methyl)-diphenyl, hat nur ein breites Band bei λ_{max} 2630 AE., aber die Extinktion ist auf $\lg \varepsilon = 4{,}5$ angestiegen. Wie schon früher[3]) dargelegt, spricht das Verhältnis der Extinktion beim λ_{max} der beiden unsubstituierten

---

[1]) Am. Soc. 62, 2906 (1940).
[2]) Die Aufnahmen der noch fehlenden Spektren der methylierten, einfachen Carbinole mußten aus äußeren Gründen verschoben werden.
[3]) Mit H. Pfanz, a. a. O.

Stoffe (1 : 57,5) für die optische Abhängigkeit der beiden „Diphenyl"-kerne. Vergleicht man das Extinktionsverhältnis von II mit dem des Triphenylcarbinols, so erhält man 3,85—2,74 = 1,1, also 1 : 12.

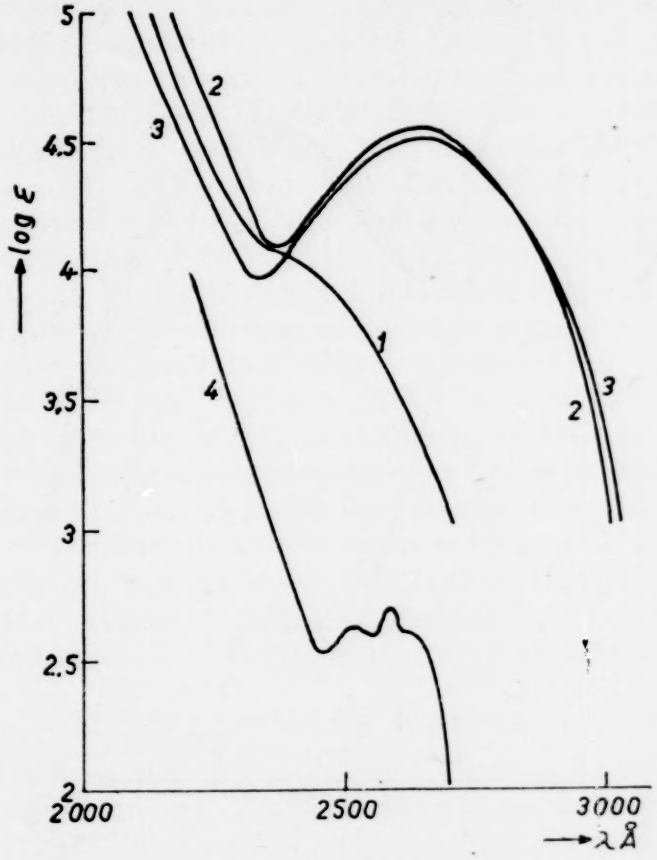


Fig. 2.

1 Carbinol (II), 3 p, p'-Bis-(diphenyl-oxy-methyl)-diphenyl [1]),
2 „ (VI), 4 Triphenyl-carbinol [1]).

Im Gegensatz hierzu zeigt das U.V.-Spektrum von VI sowohl nach Lage wie Höhe des Absorptionsmaximums weitgehende Ähnlichkeit mit dem Spektrum der unsubstituierten Verbindung. Für VI ist daher übereinstimmend mit den Modellvorstellungen keine Drehbehinderung der Phenylkerne des Diphenylsystems aus dem U.V.Spektrum zu entnehmen. Da der Absorptionsverlauf von II sowohl nach Höhe wie Lage der Extinktion im λ_{max}, ja der ganze Kurvenverlauf ein anderer als bei VI und dem unsubstituierten Grundstoff ist, dürfte sich hierin eine Drehbehinderung von II bemerkbar machen. Auch hier tritt wie bei dem entsprechenden di-ortho-substituierten Diketonen die Analogie zu den Spektren der methylierten Diphenyle deutlich hervor. Zu einer genaueren Auswertung fehlen aber die Spektren solcher Carbinole, die an der mittleren Diphenylverknüpfung sicher in ihrer freien Drehbarkeit behindert sind [2]).

[1]) Nach E. Müller und H. Pfanz, B. **74**, 1057 (1941).
[2]) Die Untersuchung dieser Spektren ist in Angriff genommen.

Sehr einfach und übersichtlich liegen die Verhältnisse bei den U.V.-Spektren der Dicarbinole IX und XII (vgl. Fig. 3).

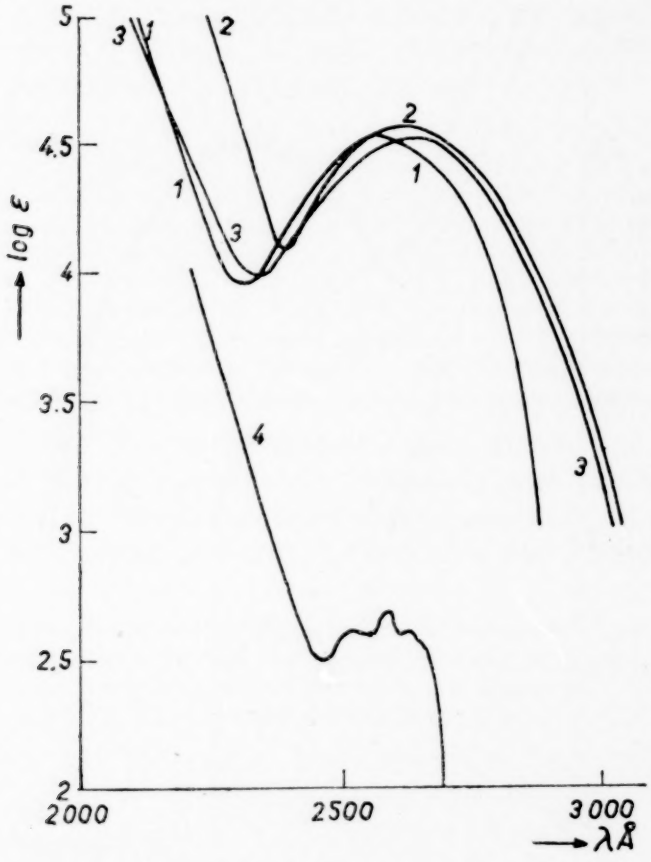


Fig. 3.

1 Carbinol (IX), 3 p, p'-Bis-(diphenyl-oxy-methyl)-diphenyl,[1])
2 „ (XII), 4 Triphenyl-carbinol[1]).

XII zeigt denselben Kurvenhabitus wie das unsubstituierte Dicarbinol, Lage und Höhe des langwelligeren Absorptionsbands fallen praktisch zusammen. Das p, p'-Bis-(diphenyl-oxymethyl)-diphenyl zeigt nur eine etwas stärkere Ausprägung dieser Bande, wohl verursacht durch eine bei XII mehr zum Sichtbaren verlaufende Verschiebung der nicht vermessenen zweiten, im kurzwelligeren U.V. befindlichen Absorptionsbande.

Befindet sich die Methylgruppe in ortho-Stellung zum Tritan-C-Atom wie in IX, so bleibt auch hier der Kurvenhabitus der unsubstituierten Verbindung erhalten. Die Höhe der Extinktion ist unverändert, lediglich eine Verschiebung des λ_{max} (2570) gegen das unsubstituierte Dicarbinol (2650), rund 80 AE, läßt sich feststellen. Der optische Einfluß der ortho-ständigen, außen befindlichen Methylgruppe, macht sich daher nur in einer geringen Verschiebung des λ_{max} zum kurzwelligeren Ende des Spektrums bemerkbar, wohingegen die metaständige Methylgruppe praktisch ohne merklichen Einfluß sowohl nach Höhe wie Lage dieses Absorptionsmaximums ist.

[1]) l. c.

Die beiden mittleren Phenylkerne des Diphenylsystems in IX und XII beeinflussen sich daher in optischer Hinsicht, so daß, wie auch aus den Modellvorstellungen zu erwarten war, hier keine Drehbehinderung um die Diphenylachse vorhanden ist.

Zusammenfassend läßt sich folgendes sagen: Von allen untersuchten Verbindungen kann man im Einklang mit den üblichen Modellvorstellungen nur bei I eine Drehbehinderung der Phenylkerne des Diphenylsystems feststellen. Hier ist also sicher ein atropes Biradikal zu erwarten. Für die anderen Kohlenwasserstoffe (VIII, XI, XIV) kann aus den U.V.-Spektren der Vorprodukte keine Voraussage getroffen werden, da erst bei Herausnahme des vierten Substituenten an den Tritan-C-Atomen die Möglichkeit zur Einnahme einer koplanaren Lagerung des ganzen Systems gegeben ist. Die hier zur Erweiterung des Anwendungsbereiches der „Ultraviolett"-Regel untersuchten Spektren bestätigen die früheren Befunde, bedürfen aber noch einer Ausdehnung der Messungen im kürzerwelligen Gebiet. Betont sei, daß damit keine Allgemeingültigkeit der Ultraviolett-Regel postuliert werden soll. Das Beispiel der Dicarbinole und andere demnächst zu veröffentlichende Befunde zeigen, daß noch weiteres Versuchsmaterial gewonnen werden muß[1]), um den Gültigkeitsbereich dieser zunächst auf nah verwandte, bestimmte Stoffklassen anwendbaren „Ultraviolett"-Regel zu erweitern[2]).

D. Magnetische Messungen.

Zur Prüfung des Biradikalcharakters unserer neuen KW.-Stoffe untersuchten wir das Verhalten ihrer verdünnten benzolischen Lösungen in einem inhomogenen Magnetfeld. Da zur Berechnung des Paramagnetismus die Kenntnis der diamagnetischen Korrektur notwendig ist, wurden eine Reihe von Diketonen, Dicarbinolen und Dichloriden, teils fest, teils in benzolischer Lösung, gemessen. Die folgende Tab. II unterrichtet über die Meßergebnisse.

Diese magnetischen Meßergebnisse zeigen das übliche Bild. Während die gemessenen Susceptibilitätswerte bei den Diketonen und den Dicarbinolen recht gut mit den nach Pascal berechneten Werten übereinstimmen, finden sich gewisse Unterschiede bei

[1]) Vgl. auch M. T. O'Shaugnessy u. W. H. Rodebush, Am. Soc. 62, 2906 (1940).

[2]) Die im Sichtbaren andersartigen und — wie bei den untersuchten Beispielen nicht anders zu erwarten — wenig übersichtlichen Ergebnisse von W. Theilacker, B. **73**, 898 (1940), stehen nicht im Gegensatz zu diesen Befunden, sondern zeigen lediglich, daß die für bestimmte Fälle gefundene Ultraviolett-Regel nicht ohne weiteres auf das Sichtbare übertragen werden kann, was auch weder von den amerikanischen Verfassern noch von uns je behauptet worden ist.

Tabelle II.

Magnetische Messungen der Vorstufen. $T = 293°$.

Substanz	Summenformel	Mol.-Gew.	$-\chi$ gef. $\cdot 10^6$	$-\chi$ mol. gef. $\cdot 10^6$	$-\chi$ mol. ber. $\cdot 10^6$
I	$C_{28}H_{22}O_2$	390	0,580	226 ± 10	237
II	$C_{40}H_{24}O_2$	546	0,656	358 ± 10	360
III	$C_{40}H_{32}Cl_2$	583	0,602	351 ± 10	386
V	$C_{28}H_{22}O_2$	390	0,601	234 ± 5	237
VI	$C_{40}H_{34}O_2$	546	0,651	363 ± 10	360
VII	$C_{40}H_{32}Cl_2$	583	0,596	346 ± 10	386
p,p-Dibenzoyl-diphenyl	$C_{26}H_{18}O_2$	362	0,594	215 ± 5	215
IX	$C_{40}H_{34}O_2$	546	0,660	368 ± 10	360
X	$C_{40}H_{22}Cl_2$	583	0,639	390 ± 10	386
XII	$C_{40}H_{34}O_2$	546	0,638	348 ± 10	360
XIII	$C_{40}H_{32}Cl_2$	583	0,628	360 ± 15	386

den Dihalogeniden. Eine sichere Erklärung kann hierfür nicht gegeben werden. Auch in früheren Arbeiten[1]) haben wir oft diese Unterschiede bei den Dihalogeniden beobachtet.

Um eine gewisse Vergleichsmöglichkeit der von uns hinsichtlich ihres magnetischen Verhaltens untersuchten Stoffe zu erhalten, wurden wegen der Schwerlöslichkeit einiger Verbindungen alle KW.-Stoffe in 2-proc. (0,035 mol) Lösung untersucht, trotzdem man bei dieser geringen Konzentration an die Grenze der Genauigkeit der von uns angewandten Meßmethodik gelangt. Durch eine gehäufte Zahl von Versuchen und Messungen läßt sich diese Schwierigkeit beheben[2]). Für die quantitative Auswertung unserer Messungen wurde, wie üblich, das Vorhandensein eines dem Hexaphenyläthan $\rightleftharpoons$ 2 Trityl analogen Gleichgewichts zugrunde gelegt. Diese Annahme ist nicht bewiesen, so daß die wiedergegebenen Zahlenwerte keinen Anspruch auf absolute Genauigkeit haben. Das erhaltene Zahlenmaterial soll lediglich zu einem Vergleich nahe verwandter Verbindungen dienen und kann beim Vorliegen entsprechender Versuche leicht umgerechnet werden. Im übrigen sei an dieser Stelle auf die ausführliche Diskussion der Polymerisationsverhältnisse von Biradikalen und ihre allgemeine Theorie hingewiesen[3]).

p,p'-Bis-(diphenyl-methyl)-2,2'-dimethyl-diphenyl (IV).

In der Tab. III ist ein Teil der von uns ausgeführten Messungen wiedergegeben. Das Gesamtergebnis bleibt auch unter Berücksichtigung aller Werte das gleiche.

Aus den gefundenen Susceptibilitätswerten ergibt sich einwandfrei, daß das 2,2'-Dimethyl-diphenyl-derivat (IV) in einer

[1]) Vgl. z. B. Eug. Müller und H. Pfanz, B. **74**, 1059 (1941).

[2]) Versuche mit einer abgeänderten, empfindlicheren Methodik sind im Gange.

[3]) Eugen Müller, Z. Elektroch., im Druck (1943), Bunsentagung, Frankfurt a. M.

Tabelle III.

T	χ gef. $\cdot 10^6$ [1])	χ gef. Subst. $\cdot 10^6$	χ mol Subst. gef. $\cdot 10^6$	χ mol ber. $\cdot 10^6$ aus d. Dichlorid	$\chi_p \cdot 10^6$	$\chi_p/2 \cdot 10^6$	% Biradikal
293	− 0,6976	− 0,095	− 49	− 311	262	131	10
353	− 0,6807	+ 0,56	+ 287	− 311	598	299	28
293	− 0,6965	− 0,18	− 92	− 311	219	109	8,5
353	− 0,6791	+ 0,54	− 276	− 311	587	293	27,5
293	− 0,6947	− 0,09	− 46	− 311	265	132	10
293	− 0,6998	− 0,25	− 128	− 311	183	92	7
353	− 0,6831	+ 0,44	+ 225	− 311	536	268	25
293	− 0,6979	− 0,155	− 79	− 311	232	116	9
293	− 0,7002	− 0,22	− 112	− 311	199	100	8
353	− 0,6802	+ 0,585	+ 300	− 311	611	305	29
293	− 0,6925	+ 0,02	+ 10	− 311	320	160	12,5
293	− 0,6992	− 0,32	− 164	− 311	147	74	6
353	− 0,6835	+ 0,465	+ 238	− 311	549	275	26
293	− 0,6983	− 0,275	− 141	− 311	170	85	7
293	− 0,6975	− 0,235	− 120	− 311	191	96	7,5
353	− 0,6802	+ 0,63	+ 322	− 311	633	316	30
293	− 0,6969	− 0,205	− 105	− 311	206	103	8
293	− 0,6964	− 0,175	− 90	− 311	222	111	9
353	− 0,6784	+ 0,575	+ 294	− 311	605	302	28
293	− 0,6967	− 0,19	− 97	− 311	214	107	8
293	− 0,7119	− 0,96	− 491	− 311	− 180	—	0*)
353	− 0,6849	+ 0,28	+ 143	− 311	+ 454	227	22
293	− 0,6948	− 0,10	− 51	− 311	260	130	10
353	− 0,6817	+ 0,555	+ 284	− 311	595	297	28
293	− 0,6951	− 0,115	− 59	− 311	252	126	10
293	− 0,6991	− 0,32	− 154	− 311	147	74	6
353	− 0,6828	+ 0,195	+ 100	− 311	411	205	19,5
293	− 0,6979	− 0,26	− 133	− 311	178	89	7

2-proc. benzolischen Lösung schon bei Zimmertemperatur und erst recht bei 80° *paramagnetisch* ist. *Die Verbindung ist somit ein Biradikal.* Die versuchweise Berechnung dieses Biradikalanteils liefert im Mittel der nachstehend wiedergegebenen Messungen für den Spaltungsgrad $100\,\alpha$ folgende Werte [2]):

$100\,\alpha$ (in 2-proc. benzolischer Lösung) bei $20° = 8 \pm 3$ Proc.
bei $80° = 27 \pm 4$ Proc.

[1]) Die Unsicherheit der Messung erscheint bereits in der dritten Dezimale. Aus rechnerischen Gründen ist die vierte Dezimale mit angegeben.
*) Offenbar Versuchsfehler, deren Ursache unbekannt blieb.
[2]) Zur Sicherung unserer Meßergebnisse untersuchten wir auch eine 8-proc. benzolische Lösung dieses KW.-Stoffs. Man erhält bei 20°: $100\,\alpha$

Bis-p,p'-(diphenyl-methyl)-3,3'-dimethyldiphenyl (VIII).

Der in der benzolischen Lösung stahlblaue KW.-Stoff ist *paramagnetisch*, VIII also ein Biradikal.

Tabelle IV.

T	χ gef. $\cdot 10^6$	χ gef. Subst. $\cdot 10^6$	χ mol Subst. gef. $\cdot 10^6$	χ mol ber. $\cdot 10^6$ aus d. Dichlorid	$\chi_p \cdot 10^6$	$\chi_p/2 \cdot 10^6$	% Biradikal
293	— 0,6887	— 0,21	+ 107	— 338	+ 445	+ 223	17,5
353	— 0,6751	+ 0,84	+ 430	— 338	+ 768	+ 384	36,5
293	— 0,6874	+ 0,275	+ 141	— 338	+ 479	+ 240	19
293	— 0,6866	+ 0,41	+ 210	— 338	+ 548	+ 274	21,5
353	— 0,6687	+ 1,16	+ 595	— 338	+ 903	+ 452	43,0
293	— 0,6854	+ 0,47	+ 241	— 338	+ 577	+ 285	22
293	— 0,6881	+ 0,24	+ 123	— 338	+ 461	+ 230	18
353	— 0,6630	+ 1,345	+ 690	— 338	+ 1028	+ 514	49
293	— 0,6834	+ 0,47	+ 241	— 338	+ 579	+ 285	22
293	— 0,6851	+ 0,485	+ 249	— 338	+ 587	+ 249	23
353	— 0,6677	+ 1,21	+ 620	— 338	+ 958	+ 430	45
293	— 0,6840	+ 0,54	+ 276	— 338	+ 614	+ 307	24
293	— 0,6817	+ 0,56	+ 287	— 338	+ 625	+ 313	24,5
353	— 0,6655	+ 1,22	+ 625	— 338	+ 963	+ 482	46
293	— 0,6846	+ 0,42	+ 215	— 338	+ 553	+ 277	21,5
293	— 0,6856	+ 0,365	+ 187	— 338	+ 525	+ 263	20,5
353	— 0,6678	+ 1,10	+ 565	— 338	+ 903	+ 452	43
293	— 0,6862	+ 0,335	+ 172	— 338	+ 510	+ 255	20

Als Mittelwerte aus sechs verschiedenen Ansätzen mit je 2 Meßröhrchen erhält man für die 2-proc. benzolische Lösung von VIII einen Spaltungsgrad [vgl. Tab. IV[1])]

bei 20^0: $100\,\alpha = 21 \pm 2$ Proc.

bei 80^0: $100\,\alpha = 43 \pm 4$ Proc.

Bis-p,p'-(phenyl-o-tolyl-methyl)-diphenyl (XI).

Für den KW.-Stoff XI könnten aus räumlichen Gründen ähnliche Verhältnisse erwartet werden wie für VIII, da in ihm nur der Sitz eines H-Atomes mit dem der Methylgruppe vertauscht ist.

$= 0 + 2\,\%$, bei 80^0: $100\,\alpha = 9 \pm 2\,\%$. — Entsprechend unseren früheren Befunden sind weniger als 2 % Biradikal mittels dieser Methodik nicht genau bestimmbar.

[1]) Zu den Voraussetzungen dieser Berechnungsweise vgl. S. 172.

Das Ergebnis der magnetischen Messungen der 2proz., intensiv rotvioletten benzolischen Lösungen ist in Tabelle V wiedergegeben.

Tabelle V.

T	χ gef. $\cdot 10^6$	χ gef. Subst. $\cdot 10^6$	χ mol Subst. gef. $\cdot 10^6$	χ mol ber. $\cdot 10^6$ aus dem Dichlorid
293	— 0,7073	— 0,70	— 358	— 336
353	— 0,7059	— 0,80	— 408	— 336
293	— 0,7073	— 0,70	— 358	— 336
293	— 0,7066	— 0,59	— 302	— 336
353	— 0,7084	— 0,82	— 426	— 336
293	— 0,7068	— 0,60	— 307	— 336
293	— 0,7139	— 0,95	— 485	— 336
353	— 0,7063	— 0,82	— 420	— 336
293	— 0,7120	— 0,86	— 440	— 336
293	— 0,7084	— 0,77	— 394	— 336
353	— 0,7053	— 0,67	— 342	— 336
293	— 0,7120	— 0,86	— 440	— 336
293	— 0,7184	— 1,00	— 512	— 336
353	— 0,7109	— 0,92	— 470	— 336
293	— 0,7150	— 1,00	— 512	— 336
293	— 0,7084	— 0,77	— 394	— 336
353	— 0,7067	— 0,84	— 428	— 336
293	— 0,7087	— 0,79	— 404	— 336

Die Verbindung XI ist im Gegensatz zu den beiden anderen methylanalogen KW.-Stoffen IV und VIII völlig *diamagnetisch*. Der Mittelwert aus sechs verschiedenen Ansätzen ist:

$$\chi \text{ mol gef.} = -410 \pm 50 \cdot 10^{-6}.$$

Aus den Pascalschen Inkrementen berechnet sich ein χ mol von $-345 \cdot 10^{-6}$, aus dem gemessenen Dichlorid-Wert nach Abzug des Chlor-Inkrements χ mol $= -306 \cdot 10^{-6}$. Bei der Unsicherheit, mit der reine Diamagnetismus-Werte verdünnter Lösungen dieser Stoffe behaftet sind, kann man auf die diamagnetische Abweichung von rund $-100 \cdot 10^{-6}$ keinen Wert legen [1]).

Bis-p, p'-(phenyl-m-tolyl-methyl)-diphenyl (XIV).

Die magnetische Messung des in Lösung tief blauvioletten Kohlenwasserstoffs ergibt, wie die folgende Tabelle VI zeigt, reinen *Diamagnetismus*.

[1]) Auch Marvel findet in ähnlichen Fällen bei Monoradikalen zu hohe Diamagnetismus-Werte (a. a. O.).

Tabelle VI.

T	χ gef. $\cdot 10^6$	χ gef. Subst. $\cdot 10^6$	χ mol Subst. gef. $\cdot 10^6$	χ mol ber. $\cdot 10^6$ aus dem Dichlorid
292	— 0,7031	— 0,52	— 266	— 336
353	— 0,7025	— 0,79	— 408	— 336
293	— 0,7044	— 0,585	— 299	— 336
293	— 0,7220	— 1,43	— 732	— 336
353	— 0,7132	— 1,025	— 525	— 336
293	— 0,7249	— 1,575	— 807	— 336
293	— 0,7181	— 1,135	— 582	— 336
353	— 0,7136	— 1,195	— 613	— 336
293	— 0,7180	— 1,135	— 582	— 336
293	— 0,7152	— 1,125	— 575	— 336
353	— 0,7114	— 1,235	— 632	— 336
293	— 0,7148	— 1,105	— 567	— 336
293	— 0,7120	— 0,965	— 495	— 336
353	— 0,7114	— 1,235	— 632	— 336
293	— 0,7195	— 1,305	— 668	— 336
293	— 0,7180	— 1,13	— 572	— 336
353	— 0,7171	— 1,37	— 703	— 336
293	— 0,7168	— 1,07	— 550	— 336
293	— 0,7035	— 0,54	— 276	— 336
353	— 0,7055	— 0,94	— 482	— 336
293	— 0,7066	— 0,685	— 350	— 336
293	— 0,7112	— 0,925	— 472	— 336
353	— 0,7042	— 0,575	— 294	— 336
293	— 0,7137	— 1,015	— 520	— 336

Der Mittelwert aus 3 Ansätzen mit insgesamt 8 Füllungen ergibt ein χ mol $= -525 + 100 \cdot 10^{-6}$. Auch in diesem Fall ist der gefundene Diamagnetismus-Wert wohl wegen der Messung sehr verdünnter Lösungen größer, als er sich aus der Messung des Dichlorids wie üblich berechnet.

E. Diskussion der Versuchsergebnisse.

Die Konstitution des p,p'-Bis-(diphenylmethyl)-2,2'-dimethyl-diphenyls (IV).

Im Gegensatz zum Grundsystem dieser Verbindung, dem Tschitschibabinschen KW.-Stoff, tritt bei dem o-Methyl-Derivat schon beträchtlicher Paramagnetismus auf. Durch die Anwesenheit der beiden, zur Diphenylverknüpfung ortho-ständigen Methylgruppen wird daher, in Übereinstimmung mit den optischen Befunden, die Einnahme einer koplanaren Konfiguration und damit die Ausbildung eines chinoiden, diamagnetischen Bindungssystem soweit zurückgedrängt, daß die Verbindung ein *Biradikal* darstellt.

Der Vergleich von IV mit der „hälftigen" Verbindung, dem Diphenyl-m-tolyl-methyl, ergibt folgendes: Nach den Ergebnissen von Marvel und Mitarbeiter[1]) beträgt der Spaltungsgrad einer 0,1 Mol (5,1 Proz.) benzolischen Lösung bei 25°: $100\,\alpha = 6{,}5$ Proz. Berücksichtigt man die in unseren Versuchen niedrige Temperatur, dafür aber geringere Konzentration, so ergibt sich innerhalb der Fehlergrenzen eine recht gute Übereinstimmung der Zimmertemperaturwerte. Für die höheren Temperaturen ist uns noch keine Vergleichszahl bekannt geworden. Gemessen an den Verhältnissen beim Triphenylmethyl, liegt der Spaltungsgrad von IV bei 80° in der zu erwartenden Höhe.

Das Bis-p, p'-(diphenyl-methyl)-2, 2'-dimethyl-diphenyl verhält sich daher wie ein doppeltes Diphenyl-m-tolyl-Radikal. Die Radikalstruktur verdankt der Stoff der Behinderung der Drehbarkeit der Phenylkerne um die Diphenylachse wegen der Anwesenheit der beiden ortho-ständigen Methylgruppen. IV gehört zur Klasse der atropen Biradikale.

Entsprechend unseren Beobachtungen an 4-fach in ortho-Stellung zur Kernverknüpfung substituierten Diphenylderivaten wird durch die Drehbehinderung die Einnahme des ebenen chinoiden „Doppelbindungszustands" so erschwert, daß der Biradikalzustand schon bei relativ niedrigen Temperaturen realisiert ist.

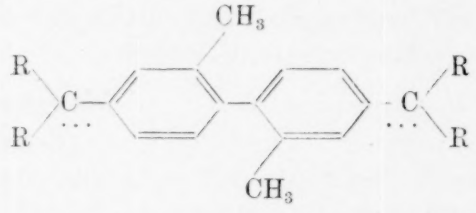
Wichtig ist an diesem Beispiel, daß schon zwei ortho-ständige Methylgruppen im Diphenylsystem diese Effekte hervorbringen können. Allerdings dürfte — im Einklang mit den Modellvorstellungen — die Einnahme des der chinoiden Anordnung entsprechenden Zustandes nicht so völlig wie im Fall 4-fach in ortho-Stellung substituierter Diphenylderivate ausgeschlossen sein. Dafür spricht auch die intensive, dunkelweinrote Farbe der Radikallösungen IV bei 80°.

Tolyl-methyle sind bei dieser Temperatur orangegelb bis orangerot gefärbt, zeigen aber nicht die IV eigentümliche, intensive leuchtende Farbe. Daß bei Zimmertemperatur diese Farben nicht auftreten (zumindest nicht in konz. Lösung), ist wegen des Vorhandenseins von Assoziation oder Polymerisation verständlich. Der Kohlenwasserstoff IV stellt daher einen Übergang des diamagnetischen Tschitschibabinschen Kohlenwasserstoffes zu solchen atropen Biradikalen dar, die sich wie zwei unabhängige Monoradikalsysteme verhalten, — auch bezüglich ihrer Farbe bei höherer Temperatur —! IV ist, offensichtlich nur teilweise in

[1]) Amer. Soc. **63**, 1893 (1941).

seiner freien Drehbarkeit behindert[1]), eine „meri-atrope" Verbindung und ein „chinoides Biradikal".

Eine Stabilisierung des Biradikals durch Disproportionierung unter Ausbildung von unsymmetrischen Chinodimethanderivaten kommt wegen der m-Stellung der Methylgruppen zum „Radikal"-C-Atom im Einklang mit unseren Pyridinversuchen an dem entsprechenden Dichlorid nicht in Betracht. Für den Bindungszustand von IV kann man die folgende vereinfachte Formel benutzen:



$R = C_6H_5$

Die Konstitution
des p, p'-Bis-(diphenyl-methyl)-3, 3'-dimethyldiphenyl (VIII).

Diese Verbindung ist wesentlich paramagnetischer und enthält weit mehr biradikalische Anteile als der in ortho-Stellung zur Diphenylverknüpfung durch zwei Methylgruppen substituierte Kohlenwasserstoff IV.

Es liegt nahe, zum Vergleich die Radikalnatur der „hälftigen" Verbindung, des Diphenyl-o-tolyl-methyls, heranzuziehen. Der von Marvel[2]) an einer 0,1 mol (5,1 Proz.) Lösung des Monoradikals gefundene Spaltungsgrad beträgt bei 25°: $100\,a = 25$ Proz. Demnach wäre unser KW.-Stoff VIII als ein doppeltes Diphenyl-o-tolyl-methyl aufzufassen.

Besonders auffällig ist hier die tiefe, satte Farbe von VIII. Die starke Farbvertiefung gegenüber einem echten, doppelten Diphenyl-o-tolyl-Radikal muß ihre Ursache in der Ausbildung eines starken Chromophors haben. Man könnte zunächst daran denken, daß das Biradikal sich teilweise disproportioniert unter Chinodimethan-Bildung.

Dagegen spricht der gefundene, beträchtliche und einige Tage stets wiederzufindende Paramagnetismus[3]). Auch die rela-

[1]) Ob sich eine teilweise Drehbehinderung auch in den U.V.-Spektren ausdrückt, läßt sich wegen des Fehlens von Vergleichsmöglichkeiten noch nicht sagen. Die von W. Theilacker, a. a. O., gemessenen Spektren im Sichtbaren stehen mit der Auffassung einer teilweisen Drehbehinderung — meratrope Stoffe — in Einklang.

[2]) Amer. Soc. **63**, 1892 (1941).

[3]) Wenn R. Preckel und P. W. Selwood [Amer. Soc. **63**, 3402 (1941)] behaupten, daß magnetische Messungen an freien Radikalen wegen der Disproportionierungsreaktion nur dann brauchbar sind, wenn die Messungen über längere Zeit festgesetzt werden, so stimmen wir mit diesen Autoren

tive Beständigkeit des Dichlorids gegen Pyridin macht einen raschen Übergang von VIII in ein Di-o-chinodimethanderivat recht unwahrscheinlich[1]). Eine intensive Farbe wird aber auch dann auftreten, wenn sich das konjugierte Diphenochinonsystem ausbilden kann.

Die Beantwortung dieser Frage steht im Zusammenhang mit der Deutung des Auftretens von Paramagnetismus und damit Biradikalcharakter der Verbindung VIII sowie der Radikalnatur der in ortho-Stellung durch Methylgruppen substituierten Triarylmethyle. Hierzu ist eine kurze Betrachtung der räumlichen Verhältnisse dieser Verbindungen erforderlich.

Legt man dem Raummodell von VIII die üblichen Atomabstände und Winkel zugrunde, so ist leicht zu sehen, daß im Falle einer ebenen Lagerung des ganzen Systems durch die zur Diarylverknüpfung meta-ständigen Methylgruppen eine wesentlich stärkere Drehbehinderung des äußeren Phenylkerns um seine mit dem „Radikal"-C Atom gebildete Achse eintritt, als etwa bei dem in ortho-Stellung durch zwei Methylgruppen am Diphenylsystem substituierten KW.-Stoff IV. Hier genügt schon das in einem äußeren Phenylkern in ortho-Stellung zum „Radikal"-C-Atom befindliche Wasserstoffatom, um eine stärkere Drehbehinderung als bei IV hervorzurufen. Dies ist besonders deutlich zu erkennen, wenn man an Stelle dieses H-Atoms eine Methylgruppe einsetzt. Dann fallen die beiden Methylgruppen des Diphenyl- und Phenylsystems praktisch vollständig in der Zeichenebene aufeinander, während die ortho-ständigen Methylgruppen im Diphenylsystem sich nur teilweise durchdringen (IV).

Ob daher eine chinoide Anordnung möglich ist, läßt sich nicht voraussagen. Sie dürfte zumindest starke Spannungen aufweisen, worauf auch die Nichtexistenz der Verbindung hinweist[2]). Das Auftreten der intensiven

Farbe bei unserem KW.-Stoff VIII würde sich mit der Ausbildung eines solchen Chromophors vereinbaren lassen. Wegen der intensiven Farbe kann die Beteiligung dieses Diphenochinon-Systems am Grundzustand sehr gering sein. Dafür spricht auch der beträchtliche Paramagnetismus von VIII.

---

völlig überein. Wir haben schon von Anfang an Messungen über längere Zeiten ausgedehnt und uns der Konstanz des erhaltenen Wertes versichert. Abgesehen davon, daß im Falle des Hexaphenyläthans eine Disproportionierung unter Chinodimethanbildung unmöglich ist, dürfte der von den genannten Verfassern ermittelte niedrige Wert der Spaltungswärme (9,9 Cal) auf Versuchsfehler zurückzuführen sein. Wie aus der Tabelle III, S. 3402, hervorgeht, liefert eine 0,0497 mol (2,41 Proz.) Lösung einen Wert von 11,4 Cal, der mit unserem (11,7) bestens übereinstimmt. In den anderen Fällen dürfte die Konzentration zu niedrig gewesen sein, 0,016 mol = 0,8 Proz., womit eine genaue α-Bestimmung sehr erschwert wird.

[1]) o-Tolyl-Radikale sind nach den Arbeiten von Marvel relativ beständig und gehen erst bei höherer Temperatur allmählich eine Zersetzung (Disproportionierung?) ein [Amer. Soc. **63**, 1896 (1941)].

[2]) Diskussionsbemerkung von W. Theilacker auf der Bunsentagung in Frankfurt a. M. am 26. März 1943.

Nach den Ergebnissen von Marvel[1]) an di-o-methyl-substituierten Triarylmethylen und der vorläufigen Mitteilung von Theilacker[2]) am Tri-o-tolyl-methyl nimmt der Spaltungsgrad mit steigender Zahl ortho-ständiger Methylgruppen zu, trotzdem die Einnahme einer ebenen Lagerung aller drei Arylkerne immer weiter erschwert und im Tri-o-tolyl-system unmöglich ist. Die genannten Verfasser schreiben diesem sterischen Effekt besondere Bedeutung für die Radikalbildung zu und sehen in ihren Versuchen einen Widerspruch zur Radikal-Bildungstheorie von E. Hückel[3]).

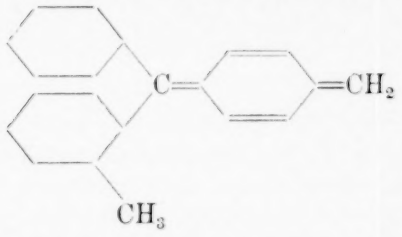
Unsere hier und weiter unten mitgeteilten Befunde mahnen aber zur Vorsicht mit solchen Schlüssen. Die Methylgruppe, sowie vergleichbare Alkylgruppen, sind wegen möglicher Disproportionierungserscheinungen sehr ungeeignete Untersuchungsobjekte. Hier sind Ausweichreaktionen, auch unter Erhalt der zur Radikalbildung erforderlichen ebenen Lagerung, durchaus denkbar. Die Erörterung dieser Fragen muß daher bis auf weiteres noch zurückgestellt werden[4]).

Es treten daher bei unserem Biradikal VIII dieselben Effekte wie bei der „hälftigen" Verbindung, dem Diphenyl-o-tolyl-methyl, auf. VIII ist sicher ein Biradikal. Ferner dürfte eine Ausweichreaktion unter Bildung eines Chinodimethansystems nicht eintreten. Bis zur Klärung der Frage der Konstitution der „hälftigen" Verbindung muß eine weitere Aussage über VIII zurückgestellt werden.

Die Konstitution des p,p'-Bis-(phenyl-o-tolyl-methyl)-diphenyls (XI).

Auf Grund des gefundenen Diamagnetismus könnte man versucht sein, die Verbindung in Analogie zum Tschitschibabinschen KW.-Stoff als Diphenochinonderivat aufzufassen.

Für die Richtigkeit dieser Formulierung läßt sich noch die Tatsache der Existenz des von W. Schlenk und E. Meyer[5]) hergestellten Phenyl-o-tolyl-p-chinodimethans heranziehen, dessen Bindungsanordnung wie auch räumliche Lagerung der Methylgruppe analog unserer o-Tolylverbindung ist[6]).



[1]) Amer. Soc. **63**, 1892 (1941).
[2]) Naturwiss. **31**, 302 (1943); vgl. ferner F. Seel, ebenda S. 504,
[3]) Z. Elektroch. **43**, 827 (1937).
[4]) Mit der Bearbeitung dieses Problems sind wir seit einiger Zeit beschäftigt, vgl. Z. Elektroch., im Druck (1943), Bunsentagung Frankfurt a. M.
[5]) B. **52**, 9 (1919).
[6]) Einen Stoff mit ortho-chinoider Anordnung aus geeigneten Verbindungen zu gewinnen, gelang Schlenk nicht, a. a. O.

Das p,-p'-Bis-(phenyl-o-tolylmethyl)-diphenyl ist daher im Gegensatz zu dem strukturell sehr ähnlich gebauten KW.-Stoff VIII *kein Biradikal*, sondern liegt höchstwahrscheinlich wie der Grundstoff als *Diphenochinon*derivat vor. Dieses Beispiel zeigt im Vergleich zum Stoff VIII wie verschieden sich auch sehr nahe verwandte Verbindungen hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Biradikalbildung verhalten können.

Die Konstitution des p,p'-Bis-(phenyl-m-tolyl-methyl)-diphenyls (XIV).

Berücksichtigt man das dem unsubstituierten Dicarbinol völlig gleiche U.V.-Absorptionsspektrum des Dicarbinols von XIV, die dem Tschitschibabinschen KW.-Stoff weitgehend ähnliche Farbe der verdünnten benzolischen Lösung, die Unfähigkeit der Di-halogenverbindung von XIV zur Umsetzung mit Pyridin — kein Metachinon — und den gefundenen Diamagnetismus, so bleibt eindeutig für die Konstitution dieses Stoffes nur eine dem Grundsystem analoge Formulierung als Diphenochinonderivat übrig. XIV *ist daher kein Biradikal.*

Vergleicht man XIV mit den Eigenschaften der hälftigen Verbindung, dem Di-phenyl-m-tolyl und dem stellungsisomeren, ebenfalls eine meta-ständige Methylgruppe enthaltenden KW.-Stoff IV, so wird die besondere Neigung dieser Stoffe zur Ausbildung des offenbar energieärmsten Diphenochinonsystems deutlich. Das Diphenyl-m-tolyl und IV sind beides Radikale, die meta-ständige Methyl-Gruppe wirkt zwar deutlich radikalbildend, im Diphenylsystem ist aber dieser Effekt nur dann merklich, wenn wie in IV die Möglichkeit zur Konjugation beider Phenylkerne des Diphenylsystems, beispielsweise durch Drehbehinderung, ausgeschaltet wird. Im anderen Fall, wie bei XIV, überwiegt die Neigung zur Ausbildung des konjugierten Diphenochinonsystems den Einfluß der Methylgruppe ($\delta(-)$-Effekt) zur Radikalbildung. Diese Stellung der Methylgruppe ist daher besonders geeignet, um zusammen mit anderen Versuchen, wie z. B. der Bestimmung von Oxydationspotentialen, die Neigung von Gruppen oder Atomen zur Elektronenaufnahme oder -abgabe durch das Wechselspiel mit dem Diphenochinonsystem und der magnetischen Messung als Testmethode zu erkennen[1]).

F. Zusammenfassung der Versuchsergebnisse.

1. Substitution des diamagnetischen, chinoiden p,p'-Bis-(diphenylmethyl)-diphenyls durch zwei zur Diphenylverknüpfung ortho-ständige Methylgruppen (IV) ergibt eine paramagnetische

[1]) Derartige Versuche sind bei uns im Gange.

Verbindung. In Übereinstimmung mit den U.V.-Absorptionsmessungen der als Vorprodukt dienenden Dicarbinole und Diketone handelt es sich um ein durch Behinderung der freien Drehbarkeit der beiden Phenylkerne des Diphenylsystems entstehendes atropes Biradikal.

2. Das p,p'-Bis-(diphenylmethyl)-3,3'-dimethyldiphenyl (VIII) zeigt einen sehr beträchtlichen Paramagnetismus, ist daher ebenfalls ein Biradikal. In dem im Verhältnis zum 2,2'-Dimethylderivat gesteigerten Paramagnetismus kommt die Analogie zu den „hälftigen" Verbindungen deutlich zum Ausdruck.

3. Befindet sich die Methylgruppe in einem der äußeren Phenylkerne in ortho-Stellung zum „Radikal"-C-Atom p,p'-Bis-(phenyl-o-tolyl-methyl)-diphenyl (XI), so ist dieser Stoff völlig diamagnetisch. Für seine Bindungsanordnung kommt als bester Ausdruck eine Formulierung als Diphenochinonsystem in Betracht. Der Stoff tritt damit in Analogie zu der entsprechenden „hälftigen" Verbindung, dem Phenyl-o-tolyl-p-chino-dimethan.

4. Auch der im äußeren Phenylkern in meta-Stellung durch Methyl substituierte Stoff, das p,p'-Bis-(phenyl-m-tolyl-methyl)-diphenyl (XIV), ist völlig diamagnetisch. In seiner Lösungsfarbe gleicht er vollkommen dem unsubstituierten Grundsystem. Die Methylgruppe ist in dieser Stellung ohne merklichen Einfluß auf das Bindungssystem des Grundstoffs.

5. Aus den untersuchten Beispielen folgt, daß die Stellung der Methylgruppe am Grundsystem, dem Tschitschibabinschen KW.-Stoff, von ausschlaggebender Bedeutung für die Ausbildung paramagnetischer biradikalischer Verbindungen ist. Tritt eine Drehbehinderung des Diphenylsystems ein, so wird in Übereinstimmung mit früheren Befunden, Paramagnetismus gefunden. Ob auch für das stahlblaue m,m'-Ditolylderivat die denkbare Drehbehinderung der Grund zum Auftreten von beträchtlichem Paramagnetismus — analog dem Verhalten des Diphenyl-o-tolylmethyls — ist, läßt sich so nicht entscheiden. Denn für das eine Methylgruppe in gleicher Raumlage — nur im äußeren Phenylkern — tragende Diphenylderivat wird Diamagnetismus und damit eine chinoide Bindungsanordnung gefunden.

6. Das Zusammen- oder Gegeneinanderspiel der durch die eingeführten Gruppen verursachten Effekte mit der Neigung des Diphenyls zum Übergang in eine Diphenochinonanordnung ist durch Einführung dieser Gruppen in die meta-Stellung der äußeren Phenylkerne am übersichtlichsten zu erkennen. Der $\delta(-)$-Effekt einer Methylgruppe reicht noch nicht zu einer solchen Störung der Elektronenanordnung im Diphenochinonsystem aus, daß sie sich in magnetischer Hinsicht bemerkbar macht.

Der Eine von uns (Eugen Müller) ist der I. G. Farbenindustrie A.-G., Frankfurt a. M., insbesondere Herrn Generaldirektor Dr. F. ter Meer, zu sehr großem Dank verpflichtet für die großzügige Unterstützung bei dem Aufbau der apparativen Einrichtung des Instituts für organische Chemie der Frankfurter Universität.

Für die Überlassung verschiedener Ausgangsstoffe danken wir ferner den Herren Direktoren der I. G. Farbenindustrie A.-G. Dr. O. Bayer-Leverkusen, Dr. G. Kränzlein-Höchst und Dr. W. Reppe-Ludwigshafen. Schließlich sind wir dem Direktor des Physikalischen Instituts der hiesigen Universität, Herrn Professor Czerny, für seine Hilfe bei der Neueinrichtung einer großen magnetischen Anlage zu besonderem Dank verpflichtet.

Der Justus-Liebig-Gesellschaft dankt E. Hertel für die Gewährung einer Studienbeihilfe.

Das Einarbeiten der neuen magnetischen Anlage und die Ausführung aller hier wiedergegebenen Messungen verdanken wir Frl. L. Siebel, die in unermüdlichem Eifer alle Schwierigkeiten überwand.

Beschreibung der Versuche.

3-Methyl-4-jod-benzophenon[1]).

7,5 g Methyl-aminobenzophenon werden in 250 ccm 30proz. Schwefelsäure gelöst und die zur Diazotierung berechnete Menge Natriumnitrit in feingepulverter Form in die eiskalte Lösung portionsweise eingetragen. Die Diazoniumsalzbildung ist in 3 Stunden bei lebhaftem Turbinieren beendet. Die filtrierte Diazoniumsalzlösung wird dann einer Kaliumjodidlösung zugesetzt. Das anfallende Produkt wird in der Versuchslösung auf 50° erwärmt, nach dem Abkühlen abgesaugt, gründlich mit etwa 60° warmem Wasser gewaschen, getrocknet und aus Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 6,2 g (54 Proz. d. Th.). Farblose Nadeln vom Schmelzp. 78°. Zur Analyse wird der Stoff im Hochvakuum sublimiert.

$C_{15}H_{11}OJ$ (322)	Ber.	C 52,17	H 3,40	J 39,44
	Gef.	C 52,38	H 3,57	J 39,89.

2, 2'-Dimethyl-4, 4'-dibenzoyl-diphenyl.

6,2 g 3-Methyl-4-jod-benzophenon werden mit 10 g Naturkupfer C im Bombenrohr 4 Stunden auf 230° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird dann mit Alkohol extrahiert und hieraus mehrmals umkrystallisiert. Ausbeute 2,9 g (77 Proz. d. Th.).

Das farblose krystalline Diketon schmilzt bei 156°.

$C_{28}H_{22}$ (390)	Ber.	C 86,14	H 5,64	Gef. C 85,94 H 5,79.

4, 4'-Bis-(diphenyl-oxy-methyl)-2, 2'-dimethyl-diphenyl.

In einer mit Stickstoff gefüllten Schlenkröhre wird 1 g Diketon in 75 ccm trockenem Benzol gelöst und mit einer ätherischen Lithiumphenyl-Lösung zur Umsetzung gebracht. Nach der Zersetzung des Reaktionsgutes,

---

[1]) Als Ausgangsmaterial diente das 3-Methyl-4-amino-benzophenon. Es wurde nach Angaben von Chattaway und Lewis, Soc. **85**, 591 (1904), dargestellt.

dem Trocknen der Reaktionslösung über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels, erhält man ein viskoses Öl, das beim Abkühlen glasig erstarrt. Die Reinigung des fast quantitativ sich bildenden Dicarbinols gelingt glatt durch mehrmaliges Krystallisieren aus Tetrahydrofuran und anschließendes Umkrystallisieren aus Benzol-Petroläther. Das reine Dicarbinol bildet farblose Nadeldrusen vom Schmelzp. 177°. In konz. Schwefelsäure zeigt dieser Stoff eine orangegelbe Halochromie. Die Ausbeute ist fast quantitativ.

$C_{40}H_{34}O_2$ (546) Ber. C 87,90 H 6,23 Gef. C 88,20 H 6,34.

4,4'-Bis-(diphenyl-chlor-methyl)-2,2'-dimethyl-diphenyl.

1 g des gereinigten Dicarbinols wird in 20 ccm trockenem Benzol gelöst und mit 20 ccm Acetylchlorid (reinst.) unter Feuchtigkeitsausschluß am Rückflußkühler gekocht (10 Stunden). Nach dem Abkühlen wird durch Zusatz von Chlorwasserstoff-Eisessig das Dichlorid zur Ausfällung gebracht. Das farblose Krystallpulver schmilzt bei 210° trüb, bei 213° klar.

$C_{40}H_{32}Cl_2$ (583,2) Ber. C 82,30 H 5,48 Cl 12,16
Gef. C 82,25 H 5,59 Cl 11,87.

4,4'-Bis-(diphenyl-methyl)-2,2'-dimethyl-diphenyl.

Zur Herstellung einer 2proz. Diradikallösung für die magnetische Messung werden 0,205 g Dichlorid in eine mit Reinstickstoff gefüllte und mehrmals i. V. getrocknete Apparatur (Rundkolben mit Filtereinsatz und 2 Meßröhrchen) eingebracht. Nach Zugabe von etwa 1 g mol. Silber und 10 ccm magnetisch reinem Benzol wird die Apparatur zugeschmolzen und das Reaktionsgemisch im Wasserbad 1 Stunde auf 80° erwärmt. Die Farbe der Lösung ist bei Zimmertemperatur gelbgrün, bei 80° weinrot. Zur magnetischen Untersuchung werden die Meßröhrchen mit der unter strömendem Stickstoff filtrierten Lösung gefüllt und abgeschmolzen. Diese Radikallösung enthielt stets Spuren von Halogen, während die anderen analog hergestellten KW.-Lösungen praktisch halogenfrei waren. In besonderen Ansätzen wurde die zur Erreichung von Halogenfreiheit erforderliche kürzeste Erhitzungsdauer gewählt, um den empfindlichen KW.-Stoff möglichst zu schonen.

Eine weitere Darstellungsmethode des 2,2'-Dimethyl-4,4'-dibenzoyl-diphenyl.

1 g des Dinitrils[1]) wird in einen mit Stickstoff gefüllten Schmidtinkolben gebracht, in 150 ccm trockenem Benzol gelöst und mit einer ätherischen Lithiumphenyl-Lösung in 50proz. Überschuß zur Reaktion gebracht. Die dunkelrote Lösung wird 24 Stunden unter Stickstoff stehen gelassen.

[1]) W. Theilacker und W. Ozegowski, B. **73**, 1, 33 (1940).

Zur Aufarbeitung wird mit Eis und verdünnter Schwefelsäure zersetzt und das kanariengelbe Zwischenprodukt abgesaugt, mit heißem Wasser gewaschen und getrocknet. Die so erhaltene Diketiminverbindung wird durch Kochen (1 Stunde) mit 60proz. Schwefelsäure in das Diketon übergeführt. Durch oftmaliges Umkrystallisieren aus Alkohol wird der Schmelzpunkt bei 156° erreicht. Der Mischschmelzpunkt mit dem auf dem anderen Wege dargestellten Diketon zeigte keine Depression:

$C_{28}H_{22}O_2$ (390) Ber. C 86,14 H 5,64 Gef. C 85,92 H 5,75.

3,3'-Dimethyl-4,4'-dibenzoyl-diphenyl.

1 g des Dinitrils[1]) wird nach dem bereits angegebenen Verfahren in das Isomere Diketon übergeführt. Die Aufarbeitung gestaltet sich analog. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren und 2maliger Destillation im Hochvakuum ist das Produkt weitgehend gereinigt. Durch anschließende Krystallisation aus Alkohol erhält man schließlich schwach gelblich gefärbte Nadeln, die bei 157° schmelzen. Die Ausbeute ist fast quantitativ.

$C_{28}H_{22}O_2$ (390) Ber. C 86,14 H 5,64 Gef. C 85,84 H 5,69.

4,4'-Bis-(diphenyl-oxy-methyl)-3,3'-dimethyl-diphenyl.

Die Darstelung dieses Dicarbinols erfolgt in der gleichen Weise wie die des someren. Das nach der Aufarbeitung erhaltene viscose Öl erstarrt beim Abkühlen zu einem Krystallbrei. Dieser wird mit wenig Ligroin angerieben und abgesaugt. Durch öfteres Umkrystallisieren aus Benzol-Petroläther wird ein farbloses Krystallpulver erhalten, das bei 197° schmilzt und eine bordeauxrote Halochromie zeigt.

$C_{40}H_{34}O_2$ (546) Ber. C 87,90 H 6,23 Gef. C 87,64 H 6,45.

4,4'-Bis-(diphenyl-chlor-methyl)-3,3'-dimethyl-diphenyl.

Die Darstellung des Dichlorids gelingt in derselben Weise wie beim Isomeren. Zur Reinigung wird der Stoff mehrmals aus Benzol mit Eisessig-Chlorwasserstoff umgefällt. Man erhält farblose Krystalle, die unter Zersetzung bei 205—206° schmelzen.

$C_{40}H_{32}Cl_2$ (583,2) Ber. C 82,30 H 5,48 Cl 12,16
Gef. C 82,31 H 5,54 Cl 12,02.

p,p'-Bis-(phenyl-o-tolyl-oxy-methyl)-diphenyl.

2 g p, p'-Dibenzoyl-diphenyl[2]) werden in 50 ccm trockenem Benzol heiß gelöst und mit einer o-Tolyl-magnesiumbromidlösung in 50proz. Überschuß versetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann noch 12 Stunden am Rückflußkühler auf dem Wasserbad erhitzt. Es nimmt hierbei eine rotviolette Färbung an. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man ein Öl, das beim Anreiben mit Ligroin fest wird. Die Ausbeute ist quantitativ. Die Reini-

---

[1]) R. Löwenherz, B. **25**, 1036 (1892).
[2]) W. Schlenk und M. Brauns, B. **48**, 723 (1915).

gung erfolgt durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Benzol-Ligroin. Das mikrokrystallisierte Dicarbinol zeigt dunkelrote Halochromie in konz. Schwefelsäure und schmilzt bei 245°.

$C_{40}H_{34}O_2$ (556) Ber. C 87,90 H 6,22 Gef. C 87,58 H 6,41.

p,p'-Bis-(pheuyl-o-tolyl-chlor-methyl)-diphenyl.

Das Dicarbinol wird mit Acetylchlorid 5 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Beim Abkühlen scheidet sich das Dichlorid in farblosen Nadeln ab. Es schmilzt bei 246,5° (Zers.).

$C_{40}H_{32}Cl_2$ (583,2) Ber. C 82,30 H 5,48 Cl 12,16
Gef. C 81,76 H 5,55 Cl 12,66.

p,p'-Bis-(phenyl-m-tolyl-oxy-methyl)-diphenyl.

Eine benzolische Lösung des p,p'-Dibenzoyl-diphenyl wird mit einer m-Tolyl-magnesiumbromid-Lösung in 50proz. Überschuß 5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach der Aufarbeitung erhält man ein Öl, das zur Voreinigung zweimal durch eine Al_2O_3-Säule gegeben wird. Anschließend gelingt die Krystallisation des Produktes aus Benzol-Petroläther. Das reine, farblose Dicarbinol hat ein mikrokrystallines Aussehen und zeigt in konz. H_2SO_4 eine orangerote Halochromie. Schmelzp. 88,5°.

$C_{40}H_{34}O_2$ (546) Ber. C 87,90 H 6,23 Gef. 87,72 H 6,75.

Die als Ausgangsmaterial dienenden ortho- bzw. m-Toluidine wurden sorgfältig über die Pikrate gereinigt[2]).

p,p'-Bis-(phenyl-m-tolyl-chlor-methyl)-diphenyl..

Das in der üblichen Weise bereitete Dichlorid krystallisiert in schwach rosa gefärbten, harten Krystallnadeln aus der eingedampften und mit Petroläther versetzten benzolischen Lösung aus. Schmelzp. 165—166°.

3,403 mg Subst.: 10,340 mg CO_2, 1,765 mg H_2O. — 3,923 mg Subst.: 1,810 mg AgCl.

$C_{40}H_{32}Cl_2$ (583,2) Ber. C 82,30 H 5,48 Cl 12,16
Gef. C 82,87 H 5,77 Cl 11,42.

U.V.-Aufnahmen.

Für die Absorptionsaufnahmen im U.V. kamen nur die schmelzpunktskonstanten, analysenreinen Substanzen in Anwendung. Als Lösungsmittel diente Dioxan, das durch mehrtägiges Kochen über Natrium und anschließende fraktionierte Destillation gereinigt wurde. Ausgeführt wurden die Messungen mit Hilfe eines Zeiss'schen Quarzspektographen. Die Diketone wurden in $^1/_{1000}$ und die Dicarbinole in $^1/_{10\,000}$ mol. Lösung, bei einer Sektorstellung von 10 Proz., aufgenommen. Als Plattenmaterial gelangten „Adox-Diapositiv-Platten" der Firma Dr. Schleußner, Frankfurt a. M., zur Anwendung.

---

[2]) Für die Reinigung der beiden Toluidine danken wir Frl. cand. chem. R. v. Haas.

Über das Polykondensationsgleichgewicht von d-Glucose in Gegenwart von Chlorwasserstoff als Katalysator.

Von *Hermann Frahm.*

Mit 5 Figuren im Text.

[Aus dem Forschungsinstitut Hess im Kaiser-Wilhelm-Institut für Chemie.]

(Eingelaufen am 21. September 1943.)

Inhaltsübersicht.

Seite

I. Einführung 187
II. Bestimmung der Gleichgewichtslage der Glucose-Kondensation . . 191
III. Massenverteilung im Kondensat 197
IV. Einfluß der HCl-Konzentration auf das Gleichgewicht 206
V. Methodisches 208

I. Einführung.

Über die Polykondensation von Glucose liegen bisher trotz zahlreicher Einzelarbeiten keine umfassenderen Untersuchungen vor. Sie besitzt sowohl im Zusammenhang mit der in letzter Zeit besonders von W. H. Carothers untersuchten Polykondensation einfacher Moleküle sowie auch im Hinblick auf die natürliche Bildung der Polysaccharide wie Cellulose, Stärke, Glycogen und Lichenin größeres Interesse. Während man zu der Auffassung gekommen ist, daß die natürlichen Polysaccharide insbesondere Cellulose von verhältnismäßig einheitlicher Molekülgröße sind, wird angenommen, daß die künstlichen Polykondensate infolge der Ausbildung eines Polykondensationsgleichgewichts uneinheitliche Molekülgrößen aufweisen. Ferner sollte man bei der Polykondensation von polyfunktionellen Molekülen wie z. B. Glucose erwarten, daß alle funktionellen Gruppen an der Kondensation nach Maßgabe ihrer allgemeinen Reaktionsfähigkeit teilnehmen, während bei der Bildung der natürlichen Polysaccharide eine bevorzugte Kondensation des Hydroxyls an C_4 stattfindet.

Die sonst bei Polykondensationen bewährte thermische Reaktion kommt bei der Untersuchung von Glucose wegen ihrer Hitzeempfindlichkeit nicht in Betracht. In der Reversion durch wäßrige Säuren ist indessen eine Möglichkeit zur intermolekularen Kondensation von Glucose gegeben, die durch eine Reihe von

Faktoren beeinflußbar ist und auf die sich die nachfolgenden chemischen und physikochemischen Untersuchungen beziehen.

Bereits in einer früheren Mitteilung[1]) hatte sich ergeben, daß die Glucose-Kondensation in Gegenwart von konz. Chlorwasserstoff zu dem für Kondensationsreaktionen charakteristischen reversiblen Gleichgewicht führt. Inwieweit das Massenwirkungsgesetz unter diesen Reaktionsbedingungen strenge Gültigkeit besitzt, läßt sich im allgemeinen nur prüfen, wenn sämtliche Reaktionsprodukte nach Art und Menge bekannt sind. Die bisher durchgeführten präparativen Untersuchungen sind jedoch sehr widersprechend und erscheinen wenig gesichert, wenn auch die quantitativen Angaben von A. Georg und A. Pictet[2]) über die Bildung eines reduzierenden Disaccharids und eines nichtreduzierenden Triglucosans in erster Näherung zunächst eine Bestätigung des Massenwirkungsgesetzes ergeben haben. Unabhängig von diesen präparativen Unsicherheiten können die Gleichgewichtskonstanten von Kondensationsreaktionen anstatt aus der Zahl der Moleküle auch aus der Zahl der kondensierbaren (funktionellen) Gruppen in der Volumeinheit berechnet werden, wenn man sich der Auffassung von W. H. Carothers[3]) und P. J. Flory[4]) anschließt, daß die Kondensationsreaktion unabhängig vom Kondensationsgrad verläuft. Im folgenden wird nachgewiesen, daß aus den molaren Gleichgewichtskonzentrationen der funktionellen Gruppen sich die strenge Gültigkeit des Massenwirkungsgesetzes ergibt.

Im Rahmen der Carothers-Floryschen Betrachtungsweise muß weiterhin gefolgert werden, daß das Kondensationsprodukt aus Glucose ein polymerhomologes Gemisch verschiedener Kondensationsstufen darstellt, da die zunächst aus dem Monosaccharid entstehenden Disaccharide sich weiter zu Trisacchariden, Tetrasacchariden und höheren Oligosacchariden kondensieren können, deren statistische Massenverteilung durch das Massenwirkungsgesetz bestimmt ist. Auf dieser Grundlage hat bereits G.V. Schulz[5]) die Massenverteilung für die Kondensation bifunktioneller Moleküle berechnet. Für die Kondensation von Glucose mit fünf funktionellen Gruppen war die Massenverteilungsfunktion neu abzuleiten. Eine andere Möglichkeit zur Berechnung der Massenverteilung ist weiterhin durch die statistische Betrachtungsweise von P. J. Flory[4]) gegeben, die auch im Rahmen der vorliegenden

[1]) H. Frahm, B. **74**, 622 (1941).
[2]) Helv. **9**, 612 (1926).
[3]) Trans. Faraday Soc. **32**, 39 (1936).
[4]) Amer. Soc. **58**, 1877 (1936).
[5]) Z. physik. Chem. **182**, 127 (1938).

Untersuchung zu dem gleichen Ergebnis führt, wie die Berechnung der Massenverteilung aus dem Massenwirkungsgesetz.

Unabhängig von den beiden Berechnungsarten wurde eine präparative Trennung der verschiedenen Kondensationsstufen durch Fraktionierung der erschöpfend methylierten Reaktionsprodukte im Hochvakuum durchgeführt und innerhalb der Fehlergrenze (5 Proz.) eine befriedigende Übereinstimmung mit der berechneten Massenverteilung gefunden. Aus dieser Übereinstimmung geht zweifelsfrei hervor, daß die Gleichgewichtskonstante vom Kondensationsgrad unabhängig ist.

Weiterhin wurde das Verhalten der fünf in der Glucose vorhandenen Hydroxylgruppen bei der Kondensation untersucht. Der Anteil der einzelnen Hydroxylgruppen am Kondensationsgleichgewicht ergibt sich aus den partiellen Gleichgewichtskonstanten für die Kondensation der einzelnen Hydroxylgruppen. Unter der Annahme, daß die Hydroxylgruppen in erster Näherung unabhängig voneinander reagieren, wurden die partiellen Gleichgewichtskonstanten aus den Kondensationsgleichgewichten von Glucose-methyl-äthern bestimmt, in denen die Kondensation bestimmter Hydroxylgruppen durch Methylierung ausgeschlossen ist. Dabei hat sich ergeben, daß die primäre Hydroxylgruppe an C_6 bevorzugt an der Kondensation beteiligt ist, und daß keine Spezifität im Sinne der in den natürlichen Polysacchariden bevorzugten Kondensation der Hydroxylgruppe an C_4 besteht. Der Nachweis der Bildung von Trehalose-Bindungen wurde an 2,3,4,6-Tetramethyl-glucose erbracht, die bei der Kondensation mit konz. Chlorwasserstoff in Octamethyl-trehalose übergeht. Die durch die α-, bzw. β-Stellung der Hydroxylgruppe an C_1 bedingte weitere Differenzierung der Kondensationsmöglichkeiten wurde durch Emulsinspaltung der im Gleichgewicht befindlichen Glucoselösungen bestimmt, wobei sich ergab, daß in Gegenwart von Chlorwasserstoff vorwiegend α-glucosidische Bindungen gebildet werden.

Durch Ermittelung des Glucose-Kondensationsgleichgewichts durch die Massenverteilung, durch die partiellen Gleichgewichtskonstanten und durch die Verteilung der α- und β-glucosidischen Bindungen sind die Kondensationsprodukte nach Art und Menge bestimmt. Durch die quantitative Betrachtung läßt sich das Mengenverhältnis der zahlreichen Komponenten ermitteln.

Schließlich war noch die Funktion der Chlorwasserstoffsäure bei der Kondensation zu klären. Aus älteren Angaben[1])

[1]) Zusammenstellung bei H. H. Schlubach und E. Lührs, A. **547**, 73 (1941).

geht hervor, daß die Menge der Kondensationsprodukte in konz. Säure größer ist als in verdünnter. Durch Bestimmung der Gleichgewichtskonstanten in einem Konzentrationsgebiet von 2,67 bis 40,8 Gew.-Proz. HCl wird der Einfluß der HCl-Konzentration qantitativ erfaßt, wobei sich ergibt daß sich die Lage des Gleichgewichts mit steigender HCl-Konzentration zugunsten größeren Umsatzes verschiebt. Das Massenwirkungsgesetz gilt bei jeder beliebigen HCl-Konzentration. Die Wirkung der Chlorwasserstoffsäure ist daher eine katalytische. Der Einfluß auf die Gleichgewichtslage läßt sich durch die mit der Änderung der HCl-Konzentration verbundene Änderung des Lösungszustandes des Chlorwasserstoffs erklären.

H. Staudinger[1]) hat angenommen, daß die bei Polykondensationsvorgängen beobachtete Begrenzung des mittleren Kondensationsgrades durch eine mit steigendem Kondensationsgrad abnehmende Reaktionsfähigkeit der kondensierten Moleküle bedingt ist, während G. V. Schulz[2]) zur Erklärung die Ausbildung eines Kondensationsgleichgewichts heranzieht. Die Untersuchung an Glucose hat den Beweis dafür erbracht, daß der mittlere Kondensationsgrad durch Ausbildung eines Kondensationsgleichgewichts begrenzt ist. Die Gleichgewichtskonstante ist unabhängig von der Molekülgröße.

Gegenüber der weitgehenden Einheitlichkeit der Molekülgrößen der Cellulose ist also zu folgern, daß die der natürlichen Bildung zugrundeliegenden Vorgänge anderer Art sind als bei der künstlichen Polykondensation. Die Feststellung[3]), daß auch in den jüngsten Entwicklungsstadien der natürlichen Cellulosebildung die Molekülgröße keinen Unterschied gegenüber der im Endstadium der Entwicklung aufweist und schließlich die bevorzugte Bildung von (1—4)-Bindungen weisen nachdrücklich daraufhin, daß die natürliche Bildung von Cellulose auf einem andern Wege erfolgt. Die in neuerer Zeit durchgeführten enzymatischen Synthesen[4, 5]) von glycogen- und stärkeähnlichen Polysacchariden durch reversible Umwandlung von Glucose-1-dikaliumphosphat zu Polysaccharid und Phosphat weisen den Weg, den die Natur bei der Bildung dieser Hochpolymeren geht.

---

[1]) H. Staudiger, Buch S. 149.
[2]) Z. physik. Chem **182**, 127 (1938).
[3]) W. Wergin, Protoplasma **32**, 132 (1939).
[4]) W. Kießling, Naturwiss. **27**, 129 (1939).
[5]) Ch. S. Hanes, Proc. Roy. Soc. (London), Ser. B. **129**, 174 (1940).

II. Bestimmung der Gleichgewichtslage der Glucose-Kondensation.

1. Allgemeine Berechnung der Gleichgewichtskonstanten und Gültigkeit des Massenwirkungsgesetzes.

Die Kondensation der fünf im Glucosemolekül vorhandenen Hydroxylgruppen erfolgt zwischen glucosidischem Hydroxyl und den alkoholischen Hydroxylen (normale Glucosidbindung) sowie zwischen zwei glucosidischen Hydroxylen (Trehalosebindung). Auf jede dieser Kondensationsmöglichkeiten ist das Massenwirkungsgesetz anwendbar.

Wird die Zahl der nichtumgesetzten Hydroxylgruppen je Glucoseeinheit mit x_1, x_2, x_3, x_4 und x_6 bezeichnet, wobei die Indizies sich auf die Stellung der Hydroxylgruppen an den Kohlenstoffatomen 1, 2, 3, 4 und 6 beziehen, so ergeben sich, wenn $[H_2O]$ die molare Gleichgewichtskonzentration des Wassers und $[n_0]$ die molare Anfangskonzentration der Glucose bedeuten, für die partiellen Gleichgewichtskonstanten folgende Beziehungen[1]:

$$\frac{(1-x_1)\,[H_2O]}{x_1^{\,2}\,[n_0]} = 2\,k_1 \qquad (1a)$$

$$\frac{(1-x_2)\,[H_2O]}{x_1 \cdot x_2\,[n_0]} = k_2\,, \qquad (1b)$$

$$\frac{(1-x_3)\,[H_2O]}{x_1 \cdot x_3\,[n_0]} = k_3\,, \qquad (1c)$$

$$\frac{(1-x_4)\,[H_2O]}{x_1 \cdot x_4\,[n_0]} = k_4\,, \qquad (1d)$$

$$\frac{(1-x_6)\,[H_2O]}{x_1 \cdot x_6\,[n_0]} = k_6\,. \qquad (1e)$$

Aus diesen Teilgleichgewichten setzt sich das Gesamtgleichgewicht zusammen. Da die Kondensation über das glucosidische Hydroxyl verläuft, wird das Gesamtgleichgewicht durch die Zahl der im Gleichgewichtszustand vorhandenen glucosidischen Hydroxyle bestimmt:

$$\frac{(1-x_1)\,[H_2O]}{x_1^{\,2}\,[n_0]} = k. \qquad (2)$$

Sofern die Kondensation der Hydroxyle unabhängig voneinander erfolgt, ist

$$k = 2\,k_1 + k_2 + k_3 + k_4 + k_6\,. \qquad (3)$$

Diese Voraussetzung ist auf die Biose-Bildung beschränkt, d. h. auf den Bereich geringer Glucose-Anfangskonzentration $(n_0 \to 0)$:

$$k_0 = 2\,k_1 + k_2 + k_3 + k_4 + k_6\,. \qquad (3a)$$

Im Bereich höherer Konzentrationen nimmt der Anteil der (1—1)-Bindungen ab, da die bei höheren Konzentrationen in merklicher Menge entstehenden höherkondensierten Moleküle auch nur je eine (1—1)-Bindung enthalten können. Wie sich

[1] Für den Fall der Trehalosebildung (1a) ist dabei zu berücksichtigen, daß sich zwei glucosidische Gruppen an der Kondensation beteiligen.

weiter ergibt, ist der Anteil der (1—1)-Bindungen nicht groß, so daß eine Änderung nicht ins Gewicht fällt und Gl. (3) praktisch erfüllt ist.

Die Konzentration des glucosidischen Hydroxyls ist wegen seiner reduzierenden Eigenschaften leicht zu bestimmen (Reduktionswert nach Willstätter-Schudel, bezogen auf Glucose = 1). Aus der guten Konstanz der für 40,8 Gew.-Proz. HCl bei 20° nach Gl. (2) berechneten und in Tabelle 1a zusammengestellten k-Werte ergibt sich die Gültigkeit des Massenwirkungsgesetzes. Auch bei Änderung der HCl-Konzentration auf 28,8, 19,3, 11,9 und 2,67 Gew.-Proz. ist nach Tabelle 1b—1e das Massenwirkungsgesetz erfüllt, wobei die Gleichgewichtslage stark von der HCl-Konzentration abhängt. (Über den Einfluß der Säure vgl. S. 206.)

Tabelle 1a.

Glucose-Kondensation in 40,8proz. HCl bei 20°.

Glucose-Anfangskonz. Mol/Liter	x_1 (Glucose = 1)	$[H_2O]$ Mol/Liter	k nach Gl. (2)
0,2	0,890	39,3	27,1
0,5	0,785	37,6	26,4
1,0	0,675	35,6	26,5
1,5	0,592	33,7	26,0
2,0	0,520	31,4	27,9
2,5	0,460	29,6	30,2
3,0	0,419	27,6	30,5
3,5	0,385	25,8	30,6
4,0	0,355	23,9	30,5

Tabelle 1b.

Glucose-Kondensation in 28,8proz. HCl bei 20°.

0,5	0,858	42,5	16,4
1,0	0,764	40,1	16,3
1,5	0,705	37,9	15,0
2,0	0,648	35,2	14,7
2,5	0,594	33,1	15,3
3,0	0,546	30,6	15,5
3,5	0,498	28,3	16,4
4,0	0,472	25,8	15,3

Tabelle 1c.

Glucose-Kondensation in 19,3proz. HCl bei 20°.

0,5	0,956	46,1	4,40
1,0	0,905	43,4	5,05
1,5	0,860	40,4	5,10
2,5	0,764	35,0	5,80
3,0	0,745	31,4	4,85
3,5	0,700	29,1	5,10

Tabelle 1d.

Glucose-Kondensation in 11,9proz. HCl bei 20°.

Glucose-Anfangskonz. Mol/Liter	x_1 (Glucose = 1)	$[H_2O]$ Mol/Liter	k nach Gl. (2)
0,5	0,968	48,7	3,32
1,0	0,925	45,8	4,01
1,5	0,895	43,0	3,75
2,0	0,865	40,0	3,61
2,5	0,822	37,4	3,94
3,0	0,786	34,6	3,99

Tabelle 1e.

Glucose-Kondensation in 2,67proz. HCl bei 70°.

1,0	0,950	48,3	2,68
1,5	0,920	45,4	2,85
2,5	0,865	39,2	2,82
3,0	0,835	35,8	2,84
		Umgerechnet auf 20°:	3,35

2. Partielle Gleichgewichtskonstanten.

Die partiellen Gleichgewichtskonstanten können aus den Kondensationsgleichgewichten der teilweise methylierten Glucose unter Anwendung der Gl. (3a) bestimmt werden[1]).

Werden bestimmte Hydroxylgruppen durch Methylierung bei der Kondensation ausgeschaltet, so ist k_0 gleich der Summe der k-Werte der nichtmethylierten Hydroxylgruppen. Ist nur das glucosidische Hydroxyl kondensationsfähig, dann ist

$$k_0 = 2k_1. \tag{4a}$$

Bleibt daneben ein alkoholisches Hydroxyl unsubstituiert, so ist je nach der Stellung des freien Hydroxyls

$$k_0 = 2k_1 + k_2, \tag{4b}$$
$$k_0 = 2k_1 + k_3, \tag{4c}$$
$$k_0 = 2k_1 + k_4, \tag{4d}$$
$$k_0 = 2k_1 + k_6. \tag{4e}$$

Die partiellen Gleichgewichtskonstanten können außerdem aus der Differenz der k_0-Werte der monosubstituierten Glucose gegen freie Glucose bestimmt werden. In allgemeiner Formulierung ist

$$k_x = k_{0\,(\text{freie Glucose})} - k_{0\,(\text{monosubst. Glucose})}, \quad x = 2, 3, 4 \text{ und } 6.$$

Somit ergeben sich für jede partielle Gleichgewichtskonstante zwei unabhängige Werte: ein Wert k_{OH} aus dem Kon-

[1]) Bei der Kondensation der teilweise methylierten Glucosen ist der Anteil der (1—1)-Bindungen z. T. größer als bei freier Glucose, so daß nur Gl. (3a) strenge Gültigkeit besitzt.

densationsgleichgewicht des freien Hydroxyls und ein Wert k_{OR} für das substituierte Hydroxyl. Stimmen k_{OH} und k_{OR} überein, so ist erwiesen, daß die Gleichgewichtskonstanten durch die Substituenten nicht beeinflußt werden und den partiellen Konstanten für unsubstituierte Glucose gleichzusetzen sind.

Auf diesem Wege wurden die partiellen Gleichgewichtskonstanten aus den Kondensationsgleichgewichten von 2,3,4,6-Tetramethyl-, 2,3,6-Trimethyl-, 2,4,6-Trimethyl-, 2,3,4-Trimethyl-, 3-Methyl- und 6-Methyl-glucose in 40,8proz. HCl bei 20° bestimmt. Die nach Gl. (2) berechneten k-Werte sind in den Tab. 2—7 zusammengestellt. Durch Extrapolation ergeben sich die k_0-Werte in Tab. 8. In Tab. 9 sind die nach Gl. (4) und (5) berechneten partiellen Gleichgewichtskonstanten wiedergegeben.

Tabelle 2.

Kondensation von Tetra-methyl-glucose in 40proz. HCl bei 20°.

Anfangskonz. Mol/Liter	x_1 (Methyl-glucose = 1)	$[H_2O]$ Mol/Liter	k nach Gl. (2)
0,95	0,887	32,2	2,44
1,88	0,790	25,2	2,26
2,78	0,655	19,1	2,76
3,33	0,599	14,5	2,46

Tabelle 3.

Kondensation von 2,3,6-Trimethyl-glucose in 40,8proz. HCl bei 20°.

1,01	0,842	32,4	7,18
2,06	0,740	25,4	5,85
3,16	0,651	18,4	4,80
3,64	0,625	15,2	4,00

Tabelle 4.

Kondensation von 2,4,6-Trimethyl-glucose in 40,8proz. HCl bei 20°.

0,99	0,834	32,5	7,90
2,18	0,715	24,7	6,35
3,22	0,624	17,6	5,29
3,55	0,609	15,9	7,74

Tabelle 5.

Kondensation von 2,3,4-Trimethyl-glucose in 40,8proz. HCl bei 20°.

1,04	0,739	32,4	14,9
1,97	0,598	26,4	15,1
2,86	0,495	20,6	14,8
3,76	0,442	15,1	11,5

Tabelle 6.

Kondensation von 3-Methyl-glucose in 40,8proz. HCl bei 20°.

Anfangskonz. Mol/Liter	x_1 (Methyl-glucose = 1)	$[H_2O]$ Mol/Liter	k nach Gl. (2)
0,497	0,798	36,5	23,4
1,00	0,684	34,1	23,1
2,20	0,530	28,2	22,3
2,88	0,460	25,0	22,2
3,22	0,430	23,4	22,4

Tabelle 7.

Kondensation von 6-Methyl-glucose in 40,8proz. HCl bei 20°.

1,03	0,785	35,1	11,90
2,06	0,698	29,3	8,85
3,05	0,586	24,1	9,48
3,96	0,514	19,7	9,18

Tabelle 8.

k_0-Werte von Glucose-methyl-äthern in 40,8proz. HCl bei 20°.

Substanz	k_0	Σk_i
Glucose	26,8	$2k_1 + k_2 + k_3 + k_4 + k_6$
3-Methyl-glucose	23,7	$2k_1 + k_2 \quad + k_4 + k_6$
6-Methyl-glucose	14,5	$2k_1 + k_2 + k_3 + k_4$
2,3,4-Trimethyl-glucose	15,0	$2k_1 \quad + k_6$
2,3,6-Trimethyl-glucose	8,6	$2k_1 \quad + k_4$
2,4,6-Trimethyl-glucose	9,3	$2k_1 \quad + k_3$
2,3,4,6-Tetra-methyl-glucose .	5,0	$2k_1$

Tabelle 9.

Partielle Gleichgewichtskonstanten von Glucose in 40,8proz. HCl bei 20°.

k_i	k_{OH}	k_{OR}	k (Mittelwert)
k_1	2,5		$2,5 \pm 0,3$
k_3		3,3	$3,3 \pm 0,6$
k_2	4,3	3,1	$3,7 \pm 0,6$
k_4	3,6		$3,6 \pm 0,6$
k_6	10,0	12,3	$11,2 \pm 1,1$

Die Übereinstimmung der k_{OH}- und k_{OR}-Werte ist hinreichend. Der Anteil an der Kondensation beträgt für das glucosidische Hydroxyl 10,3 Proz., für die drei sekundären Hydroxylgruppen nahezu übereinstimmend je 14,6 Proz. und für das primäre Hydroxyl 46,1 Proz.

Unabhängig davon läßt sich der Anteil der (1—1)-Bindungen im Kondensat aus dem Hydroxylgruppengehalt und dem Aldehydgruppengehalt des Kondensats bestimmen. Aus dem Hydroxylgruppengehalt ergibt sich die Gesamtzahl der gebildeten Bindungen aus dem Aldehydgruppengehalt die Zahl der umgesetzten glucosidischen Hydroxylgruppen. Die Differenz beider Werte, bezogen auf den prozentualen Umsatz, ist gleich dem gesuchten Prozentgehalt an (1—1)-Bindungen $p_{(1-1)}$. Bedeuten H den Hydroxylgruppengehalt, R den Aldehydgruppengehalt und bedeuten die Indizes G Glucose, A Anhydrid und K Kondensat, so ist der Prozentsatz an (1—1)-Bindungen

$$p_{(1-1)} = \frac{(100 - R_K) - \dfrac{(H_G - H_K)}{(H_G - H_A)} \cdot 100}{\dfrac{(H_G - H_K)}{(H_G - H_A)}} = \frac{(H_G - H_A)(100 - R_K)}{(H_G - H_K)} - 100.$$

Mit den numerischen Werten ergibt sich

$$p_{(1-1)} = \frac{15{,}74\,(100 - R_K)}{47{,}22 - H_K} - 100.$$

Für ein mit 4 Mol/Liter Anfangskonzentration in 40,8proz. HCl dargestelltes Glucose-Kondensat wurde der Hydroxylgruppengehalt zu 36,0 Proz. und der Aldehydgruppengehalt zu 23,1 Proz. gefunden. Daraus ergibt sich der prozentuale Anteil der (1—1)-Bindungen im Kondensat zu 8,0 Proz. Wegen der Abnahme der (1—1)-Bindungen mit steigendem Kondensationsgrad ist dieser Wert etwas geringer als der oben aus den partiellen Gleichgewichtskonstanten berechnete Wert, der sich auf Biose-Bildung bezieht.

3. Verhältnis der Gleichgewichtskonstanten für α- und β-glucosidische Bindung.

Bedeuten $x_{1\alpha}$, bzw. $x_{1\beta}$ die Zahl der freien glucosidischen Hydroxylgruppen in α-, bzw. β-Stellung, und sind k_α und k_β die entsprechenden Gleichgewichtskonstanten, so ergibt sich:

(6a) $$\frac{(1 - x_{1\alpha})\,[H_2O]}{x_{1\alpha} \cdot x_1 [n_0]} = k_\alpha,$$ (6b) $$\frac{(1 - x_{1\beta})\,[H_2O]}{x_{1\beta} \cdot x_1 [n_0]} = k_\beta.$$

Daraus folgt

(7) $$\frac{k_\alpha}{k_\beta} = \frac{(1 - x_{1\alpha})}{(1 - x_{1\beta})} : \frac{x_{1\alpha}}{x_{1\beta}}.$$

Das Verhältnis $(1 - x_{1\alpha}) : (1 - x_{1\beta})$ kann durch Emulsinspaltung der im Gleichgewicht befindlichen Glucoselösungen bestimmt werden. Das Verhältnis von $x_{1\alpha} : x_{1\beta}$ läßt sich aus dem Drehwert ermitteln, wenn vorausgesetzt wird, daß die für α-, bzw. β-Glucose beobachteten Drehwerte in wäßriger Lösung auch für salzsaure Lösungen gelten. Diese Voraussetzung kann allerdings nur für Lösungen mäßiger Säurekonzentration einigermaßen als erfüllt angenommen werden.

Tab. 10 enthält das Ergebnis der Emulsinspaltung, Tab. 11 die aus diesem Ergebnis und den aus der Literatur bekannten Drehwerten[1] [2] nach Gl. (7) berechneten Werte für $k_\alpha : k_\beta$. Dies Verhältnis ist für die Kondensation in 11,9 proz. HCl und in 28,8 proz. HCl. nahezu konstant $4{,}4 \pm 0{,}3$. Derselbe Wert ergibt sich durch Extrapolation auf die HCl-freie Lösung. Der für die Kondensation in 40,8 proz. HCl beobachtete geringere Wert erklärt sich aus dem bei dieser hohen Säurekonzentration schon sehr unsicheren Wert für $x_{1\alpha} : x_{1\beta}$.

Tabelle 10.

Emulsin-Hydrolyse von Glucose-Gleichgewichtslösungen.

Glucose-Anfangskonzentration bei der Kondensation	Kondensation in		
	11,9 proz. HCl Spaltungsgrad (%)	28,8 proz. HCl Spaltungsgrad (%)	40,8 proz. HCl Spaltungsgrad (%)
0,5	9,4		
1,0	33,8	26,0	3,0
1,5	23,8		
2,0	26,0	21,8	3,0
2,5	21,9		
3,0	33,2	17,6	5,0
3,5			
4,0		18,2	4,4

Tabelle 11.

Verhältnis $k_\alpha : k_\beta$ in Abhängigkeit von der bei der Kondensation verwendeten HCl-Konzentration.

HCl-Konz. Gew.-%	$\frac{(1-x_{1\alpha})}{(1-x_{1\beta})}$	$\frac{x_{1\alpha}}{x_{1\beta}}$	$\frac{k_\alpha}{k_\beta}$
0 (extrapol.)	2,33	0,500	4,66
11,9	2,61	0,672	3,30
28,8	3,79	0,825	4,60
40,8	24,6	10,5	2,4

III. Massenverteilung im Kondensat.

1. Ableitung der Verteilungsfunktion.

a) Aus dem Gleichgewicht. Wird die molare Konzentration der Glucose mit $[n_1]$, die für Biose mit $[n_2]$ und die des Wassers mit $[H_2O]$ bezeichnet, so gilt im Gleichgewichtszustand

$$\frac{[n_2]\,[H_2O]}{[n_1]^2} = k. \tag{8}$$

[1] R. Willstätter und L. Zechmeister, B. **46**, 3401 (1913).
[2] L. Zechmeister, Z. physik. Chem. **103**, 316 (1923).

Da jedes Glucosemolekül fünf zur Kondensation mit der glucosidischen Gruppe befähigte Hydroxylgruppen besitzt, können fünf verschiedene Biosen entstehen, deren Konzentrationen durch die partiellen Gleichgewichtskonstanten k_1, k_2, k_3, k_4 und k_6 bestimmt sind und deren Gesamtkonzentration $[N_2]$ sich zu

$$[N_2] = (k_1 + k_2 + k_3 + k_4 + k_6)\frac{[n_1]^2}{[H_2O]} \tag{9}$$

ergibt. In gleicher Weise entstehen Triosen durch Kondensation von Biosen mit Glucose:

$$\frac{[n_3]\,[H_2O]}{[n_2]\,[n_1]} = k'. \tag{10}$$

Wie unten nachgewiesen ist, ist k' in Gl. (10) identisch mit k in Gl. (8), d. h. die Gleichgewichtskonstante ist unabhängig vom Kondensationsgrad.

Aus Gl. (8) und (10) folgt:

$$[n_3] = k^2 \cdot \frac{[n_1]^3}{[H_2O]^2}. \tag{11}$$

Zur Berechnung der Gesamtkonzentration an Triosen $[N_3]$ tritt an Stelle von k^2 in Gl. (11) die Summe aller möglichen Produkte der partiellen Gleichgewichtskonstanten, ausschließlich des Produktes $k_1 k_1$, da zwei (1—1)-Bindungen innerhalb desselben Triosemoleküls nicht realisierbar sind. Die Gesamtkonzentration an Triosen beträgt also:

$$\left\{\begin{aligned}[N_3] = {} & [(k_1 + k_2 + k_3 + k_4 + k_6)(k_2 + k_3 + k_4 + k_6) \\ & + k_1(k_2 + k_3 + k_4 + k_6)]\frac{[n_1]^3}{[H_2O]^2},\end{aligned}\right.$$

bzw.

$$[N_3] = (K - k_1)(K + k_1)\frac{[n_1]^3}{[H_2O]^2}, \tag{12a}$$

wenn

$$k_1 + k_2 + k_3 + k_4 + k_6 = K. \tag{13}$$

In analoger Weise ergibt sich die molare Konzentration für Tetraose, wenn wieder berücksichtigt wird, daß jedes durch Kondensation entstandene Molekül nur eine (1—1)-Bindung enthalten kann:

$$\left\{\begin{aligned}[N_4] &= [(K - k_1)^2(K + k_1) + (K - k_1)^2 k_1]\frac{[n_4]^4}{[H_2O]^3} \\ &= (K - k_1)^2(K + 2k_1)\frac{[n_1]^4}{[H_2O]^3}.\end{aligned}\right. \tag{14}$$

Allgemein für den Kondensationsgrad P folgt dann:

$$\left\{\begin{aligned}[N_P] &= (K - k_1)^{P-2}(K + (P-2)k_1)\frac{[n_1]^P}{[H_2O]^{P-1}} \\ &= \frac{[H_2O]\,(K + (P-2)\,k_1)}{(K - k_1)^2} \cdot \left[\frac{(K - k_1)[n_1]}{[H_2O]}\right]^P.\end{aligned}\right. \tag{15}$$

Mehr als die molare Konzentration interessiert im allgemeinen die in 1 g des Gemisches enthaltene Gewichtsmenge g_P vom

Kondensationsgrad P [Massenverteilungsfunktion [1])]. Zunächst werden die Mole n_P vom Kondensationsgrad P berechnet, die in einem Grundmol des Gemisches enthalten sind (Häufigkeitsverteilungsfunktion), durch Division von Gl. (15) durch die molare Anfangskonzentration $[n_0]$ der Glucose:

$$n_P = \frac{[H_2O]\,(K + (P-2)\,k_1)}{[n_0]\,(K-k_1)^2} \cdot \left[\frac{(K-k)\,[n_1]}{[H_2O]}\right]^P. \tag{16}$$

Durch Multiplikation des Zählers von Gl. (16) mit dem Molekulargewicht M_P des kondensierten Moleküls vom Kondensationsgrad P und des Nenners mit dem Gewicht M' des mittleren Grundmols ergibt sich die gesuchte Größe g_P.

$$g_P = \frac{M_P\,[H_2O]\,(K + (P-2)\,k_1)}{M'\,[n_0]\,(K-k_1)^2} \cdot \left[\frac{(K-k_1)\,[n_1]}{[H_2O]}\right]^P. \tag{17}$$

Das Molekulargewicht M_P berechnet sich aus dem Kondensationsgrad P, dem Molekulargewicht der Glucose und dem Molekulargewicht des Wassers

$$M_P = 18\,(9\,P + 1).$$

Das Gewicht des mittleren Grundmols läßt sich experimentell bestimmen aus dem Aldosewert x_1 (Glucose = 1) des Kondensats

$$M' = 18\,(9 + x_1).$$

Daraus folgt:

$$g_P = \frac{(9\,P+1)\,[H_2O]\,(K + (P-2)\,k_1)}{(9 + x_1)\,[n_0]\,(K-k_1)^2} \cdot \left[\frac{(K-k_1\,[n_1]}{[H_2O]}\right]^P. \tag{17a}$$

b) Aus dem Umsatz der funktionellen Gruppen. P. J. Flory [2]) hat gezeigt, daß die Massenverteilungsfunktion für ein Kondensat aus bifunktionellen Molekülen aus dem Umsatz der funktionellen Gruppen abgeleitet werden kann.

Ist p die Anzahl der umgesetzten Gruppen dividiert durch die Gesamtzahl, dann ist die Massenverteilungsfunktion

$$g_P = P(1-p)^2\,p^{P-1}. \tag{18}$$

Für den Fall der Glucose-Kondensation ist der Bruchteil p leicht aus dem Aldosewert x_1 (Glucose = 1) zu berechnen, wenn außerdem die Anzahl x_{11} der (1—1)-Bindungen im Kondensat bekannt ist. Dann ist

$$p = (1 - x_1)\left(1 - \frac{x_{11}}{2}\right)$$

und die Massenverteilungsfunktion lautet:

$$g_P = P\left[1 - (1-x_1)\left(1 - \frac{x_{11}}{2}\right)\right]^2 (1-x_1)^{P-1}\left(1 - \frac{x_{11}}{2}\right)^{P-1}. \tag{18a}$$

[1]) G. V. Schulz, J. pr. **158**, 149 (1941); Z. physik. Chem. (B) **32**, 27 (1936); **47**, 155 (1940).

[2]) Vgl. Anm. 4, S. 188.

2. Experimentelle Bestimmung der Massenverteilung.

Da die fraktionierte Fällung bei Zuckergemischen nur zu einer unvollkommenen Trennung der Komponenten führt[1, 2, 3], erfolgte die Fraktionierung des Glucose-Kondensats durch Destillation, bzw. Molekulardestillation. Glucose- und Biose-methylat lassen sich durch Destillation, Triose- und Tetraose-methylat durch Molekulardestillation trennen. Die höherkondensierten Stufen können, wie Fig. 1 zeigt, durch graphische Interpolation aus dem Molekulargewicht des nichtdestillierbaren Anteils bestimmt werden, indem aus der sich zunächst ergebenden kontinuierlichen integralen Verteilungskurve[4]) graphisch die diskontinuierliche Stufenkurve konstruiert wird. Auf diesem Wege wurden 85 Proz. des Kondensats bis zur Octaose erfaßt.

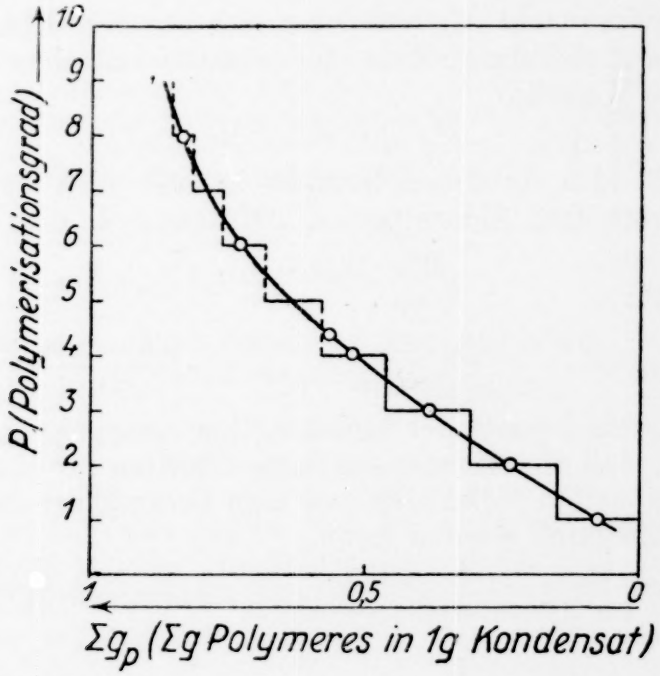


Fig. 1.

Integrale Verteilungskurve des mit 4 Mol/Liter Anfangskonzentration in 40,8proz. HCl bei 20° dargestellten Glucose-Kondensats.

Untersucht wurden zwei im Gleichgewichtszustand befindliche Kondensate, entsprechend den Glucose-Anfangskonzentrationen 1 Mol/Liter und 4 Mol/Liter in 40,8proz. HCl bei 20°.

---

[1]) K. Dziengel, C. Trogus und K. Hess, B. **65**, 1454 (1932).
[2]) K. Freudenberg und K. Friedrich, Naturwiss. **18**, 1114 (1930).
[3]) G. Zemplén und Z. Bruckner, B. **64**, 1852 (1931).
[4]) Vgl. Anm. 1, S. 199.

Das Ergebnis der Fraktionierung zeigen Fig. 2 und Tab. 11 und 12 im Vergleich mit dem nach Gl. (17a) und (18a) zu erwartenden Ergebnis. Es besteht eine gute Übereinstimmung zwischen Versuch und Berechnung.

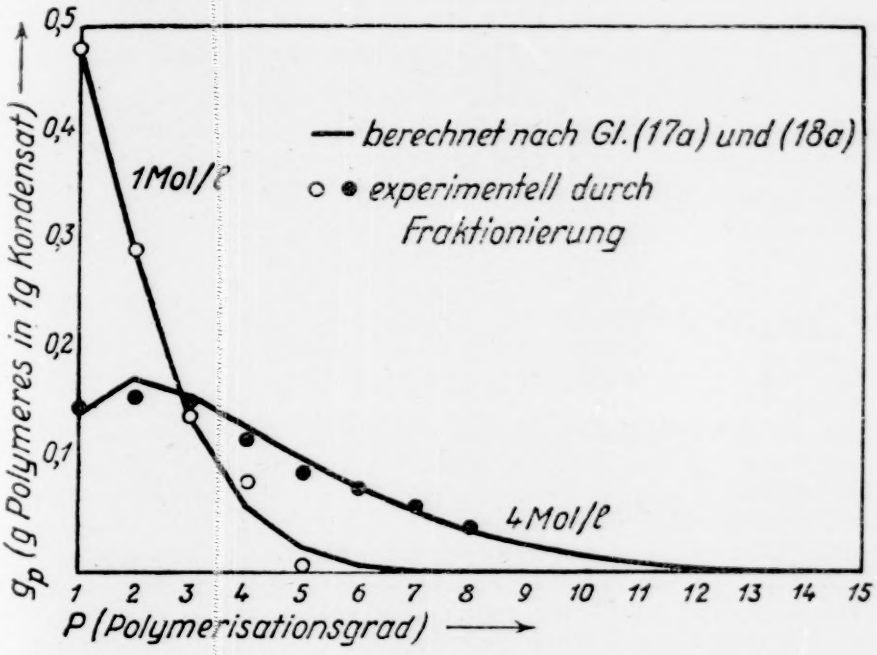


Fig. 2.

Massenverteilungsfunktionen der mit 1 Mol/Liter und 4 Mol/Liter Anfangskonzentration in 40,8proz. HCl bei 20° dargestellten Glucose-Kondensate.

Tabelle 12a.

Massenverteilung im Glucose-Kondensat bei 1,0 molarer Glucose-Anfangskonzentration in 40,8proz. HCl (20°).

Polymerisationsgrad P	$g_P = g$ Polymeres in 1 g des Kondensats		
	berechnet nach (17a) $n_1 = 0{,}467$; $[H_2O] = 35{,}6$ $K = 25{,}0$; $k_1 = 2{,}3$	berechnet nach (18a) $x_1 = 0{,}675$ $x_{11} = 0{,}08$	experimentell durch Fraktionierung
1	—	0,474	0,480
2	0,302	0,295	0,292
3	0,145	0,138	0,142
4	0,062	0,058	0,082
5	0,025	0,023	0,004
9	0,009	0,008	—

Eine weitere Bestätigung der theoretischen Massenverteilungsfunktion ergibt sich, wie Tab. 13 zeigt, durch Vergleich der nach Gl. (18a) berechneten, im Gleichgewichtszustand vorhandenen Glucosemenge mit der früher[1]) mit-

[1]) Vgl. Anm. 1, S. 188.

Tabelle 12b.

Massenverteilung im Glucose-Kondensat bei 4,0 molarer Glucose-Anfangskonzentration in 40,8proz. HCl (20°).

Polymerisationsgrad P	$g_P = g$ Polymeres in 1 g des Kondensats		
	berechnet nach (17a) $n_1 = 0{,}553$; $[H_2O] = 23{,}9$ $K = 27{,}0$; $k_1 = 2{,}3$	berechnet nach (18a) $x_1 = 0{,}355$ $x_{11} = 0{,}08$	experimentell durch Fraktionierung
1	—	0,145	0,149
2	0,176	0,179	0,158
3	0,161	0,167	0,155
4	0,132	0,138	0,120
5	0,100	0,107	0,090
6	0,074	0,079	0,075
7	0,052	0,057	0,060
8	0,036	0,041	0,040

geteilten, durch Vergärung bestimmten sowie in dieser Untersuchung durch Fraktionierung des methylierten Kondensats gefundenen Menge. Nur im Bereich höherer Kohlenhydratkonzentration ist die durch Vergärung bestimmte Glucosemenge gegenüber der berechneten Menge größer, während die durch Fraktionierung bestimmte Menge wieder gut mit der berechneten übereinstimmt. Daraus ergibt sich, daß die durch Kondensation entstandenen Produkte zum Teil vergärbar sind. Wie später auf S. 204 gezeigt wird, kommen als vergärbare Zucker Maltose und α, α-Trehalose in Frage.

Tabelle 13.

Glucose im Kondensat in Abhängigkeit von der Glucose-Anfangskonz. 40,8proz. HCl (20°).

Anfangskonz.	Aldosewert	g Glucose in 1 g Kondensat		
		Best. durch Vergärung	Best. durch Fraktionierung	Berechnet nach (18a)
0,2	0,890	0,806		0,801
0,5	0,785	0,632		0,629
1,0	0,675	0,475	0,480	0,475
1,5	0,592	0,370		0,369
2,0	0,520	0,298		0,290
2,5	0,460	0,246		0,232
3,0	0,419	0,213		0,194
3,5	0,385	0,191		0,168
4,0	0,355	0,171	0,149	0,146

Aus Tab. 14 und 15 geht hervor, daß die bei der Ableitung der Massenverteilungsfunktion gemachte Voraussetzung über eine vom Kondensationsgrad [Polymerisationsgrad[1])] unabhängige

[1]) Im folgenden wird der Einfachheit halber gelegentlich auch diese nicht ganz exakte Bezeichnung benutzt.

Massenwirkungskonstante zutrifft. Die aus den molaren Mengen der kondensierten Moleküle berechnete Gleichgewichtskonstante ist auch numerisch mit der oben aus dem Umsatz der funktionellen Gruppen berechneten identisch.

Tabelle 14.

Berechnung der Gleichgewichtskonstanten aus der molaren Konzentration der Polymeren.

Kondensation bei 1 Mol/Liter Glucose-Anfangskonz. in 40,8 proz. HCl (20°).

Polymeres	Molare Konzentration	Gleichgewichtskonstante
Glucose	0,467	
Biose	0,156	Biose-Bildung: $k = 25{,}5$
Triose	0,0488	Triose-Bildung: $k = 23{,}9$

Tabelle 15.

Berechnung der Gleichgewichtskonstanten aus der molaren Konzentration der Polymeren.

Kondensation bei 4 Mol/Liter Glucose-Anfangskonz. in 40,8 proz. HCl (20°).

Polymeres	Molare Konzentration	Gleichgewichtskonstante
Glucose	0,553	
Biose	0,326	Biose-Bildung: $k = 25{,}5$
Triose	0,222	Triose-Bildung: $k = 29{,}5$
Tetraose	0,130	Tetraose-Bildung: a) aus Triose + Glucose: $k = 25{,}3$ b) aus Biose + Biose: $k = 29{,}2$

Die Polymolekularität des Kondensats ist, wie aus Fig. 2 hervorgeht, stark von der Glucose-Anfangskonzentration abhängig. Das Kondensat ist um so polymolekularer, je höher die Kohlenhydratkonzentration ist. Auch bei Gegenwart größerer Mengen nicht umgesetzter Glucose sind schon erhebliche Mengen höherkondensierter Moleküle vorhanden. Dies Ergebnis steht im Gegensatz zu dem sich damit als unzutreffend erweisenden präparativen Ergebnis älterer Arbeiten[1, 2]. In diesem Zusammenhang ist auch zu erwähnen, daß die Annahme von Anhydrid[1] sich nicht bestätigt. Dies ergibt sich zunächst aus den Methoxylgehalten[3] der Fraktionen des methylierten Kondensats (vgl. Tab. 19a und b), die außerhalb der Fehlergrenze des für Anhydrid

[1] Vgl. Anm. 2. S. 188.
[2] O. v. Friedrichs, Archiv för Kemi, Min. och Geol. **5**, 13 (1913).
[3] Über die Methoxylbestimmung methoxylreicher Substanzen vgl. K. Freudenberg, K. Friedrich und I. Bumann, A. **494**, 58 (1931).

zu erwartenden Wertes liegen. Außerdem ist in den Ableitungen der experimentell gestützten Massenverteilungsfunktionen (17a) und (18a) keine spezielle Annahme über die Bildung von Stoffen mit Anhydridcharakter enthalten. Die Wahrscheinlichkeit einer intermolekularen Anhydridbildung (Bildung großer Ringe) ist nach den Feststellungen von W. H. Carothers und J. W. Hill[1]) sowie M. Stoll und A. Rouvé[2]) sehr gering. Die Entstehung nichtreduzierender Zucker im Glucose-Kondensat erklärt sich zwanglos durch die Bildung von (1—1)-Bindungen, die nach obigen Feststellungen durchschnittlich 8 Proz. aller Bindungen betragen. An Tetramethyl-glucose wurde grundsätzlich die Bildung von Trehalose-Bindungen durch präparative Bildung von Octamethyl-trehalose nachgewiesen.

In diesem Zusammenhang sei auch auf die kürzlich veröffentlichte Untersuchung von H. H. Schlubach und E. Lührs[3]) über die Glucose-Kondensation in Gegenwart von flüssigem wasserfreiem Chlorwasserstoff hingewiesen. In Fig. 3 ist das Versuchsergebnis von Schlubach und Lührs mit der für eine Polykondensation zu erwartenden vergleichend zusammengestellt, die nach Gl. (18a) aus dem von den Autoren angegebenen Reduktionswert berechnet wurde. Die auffallende Diskrepanz zwischen Versuch und Berechnung ist nur dadurch erklärlich, daß entweder die Kondensation in flüssigem Chlorwasserstoff in anderer Weise verläuft als in wässeriger Salzsäure, oder daß die Fraktionierung des Kondensats, die durch Umfällung durchgeführt wurde, unvollständig ist.

3. Art und Menge der bei der Kondensation sich bildenden Oligosaccharide.

Bei den vorangehenden Ausführungen wurden die Kondensationsprodukte nur durch ihre Molekülgröße unterschieden. Auf Grund der nunmehr bekannten partiellen Gleichgewichtskonstanten und dem Anteil für α- und β-glucosidische Bindung lassen sich weitere Aussagen über die Konstitution der Komponenten des Kondensats machen. Dies sei beispielsweise an dem in 40,8proz. HCl bei 20° in 4 molarer Glucose-Anfangskonzentration dargestellten Kondensat ausgeführt. Im Gleichgewichtszustand liegen vor:

14,8	Proz.	Glucose					
15,9	„	Disaccharide insgesamt, davon:					
7,0	„	6-[α-Glucosido]-glucose	0,28	Proz.	6-[β-Glucosido]-glucose		
2,3	„	4- „ „	0,09	„	4-	„	„
2,3	„	3- „ „	0,09	„	3-	„	„
2,1	„	2- „ „	0,08	„	2-	„	„
1,6	„	1- „ α-glucosid	0,07	„	1-	„	α-glucosid
15,6	„	Trisaccharide insgesamt.					

[1]) Am. Soc. **54**, 1561 (1932).
[2]) Helv. **18**, 1087 (1935).
[3]) A. **547**, 73 (1941).

Für die Verknüpfung der Glucosemoleküle ergeben sich zwei Möglichkeiten: entweder sind 3 Glucosemoleküle kettenförmig hintereinander gereiht oder 2 Glucosemoleküle sind mit demselben reduzierenden Glucosemolekül

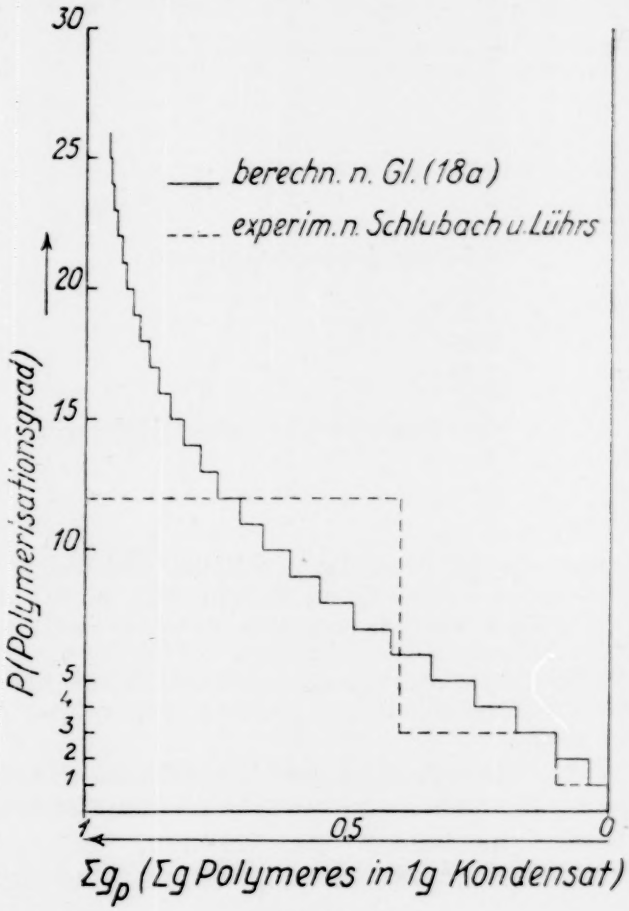


Fig. 3.

Integrale Verteilungskurve des in wasserfreiem Chlorwasserstoff dargestellten Glucose-Kondensats nach Schlubach und Lührs im Vergleich mit der Berechnung nach Gl. (18a).

verbunden. Erstere Möglichkeit wird in der Nomenklatur[1]) durch die Bezeichnung [Glucosido]-[glucosido]-glucose zum Ausdruck gebracht, letztere sei als Di-[glucosido]-glucose bezeichnet, wobei die Verknüpfungsstellen durch Ziffern gekennzeichnet werden. Beide Möglichkeiten sind, gleiche Verknüpfungsstellen vorausgesetzt, gleich wahrscheinlich. Sind beide Verknüpfungsstellen innerhalb des Moleküls der gleichen Art, so ist nur die kettenförmige Anordnung möglich. Ist eine (1—1)-Bindung vorhanden, so sind beide Anordnungen identisch. Die Bezeichnung ist dann [Glucosido]-[glucosido]-glucosid. Von der α-glucosidischen Reihe ergeben sich im einzelnen:

3,1	Proz.	6-[α-Glucosido]-	6-	[α-glucosido]-	glucose	
0,5	„	6-	„	-4-	„	„
0,5	„	6-	„	-3-	„	„
0,45	„	6-	„	-2-	„	„

[1]) M. Bergmann, B. **58**, 2647 (1925); vgl. B. **54**, 1567 (1921), Anm. 1.

0,5	Proz.	4-[α-Glucosido]-6-[α-glucosido]-glucose				
0,3	„	4-	„	-4-	„	„
0,15	„	4-	„	-3-	„	„
0,15	„	4-	„	-2-	„	„
0,5	„	3-	„	-6-	„	„
0,15	„	3-	„	-4-	„	„
0,3	„	3-	„	-3-	„	„
0,15	„	3-	„	-2-	„	„
0,45	„	2-	„	-6-	„	„
0,15	„	2-	„	-4-	„	„
0,15	„	2-	„	-3-	„	„
0,3	„	2-	„	-2-	„	„
1,0	„	4,6-Di-[α-glucosido]-glucose				
1,0	„	3,6-	„	„		
0,9	„	2,6-	„	„		
0,3	„	3,4-	„	„		
0,3	„	2,4-	„	„		
0,3	„	2,3-	„	„		
1,4	„	6-[α-Glucosido]-1-[α-glucosido]-α-glucosid				
0,4	„	4-	„	-1-	„	„
0,4	„	3-	„	-1-	„	„
0,4	„	2-	„	-1-	„	„

Hinzu kommen je 0,6 Proz. der α,β-Reihe und der β,α-Reihe, sowie 0,02 Proz. der β,β-Reihe. Jede dieser Reihen teilt sich auf in 26 Oligosaccharide. Noch größer wird naturgemäß die Zahl der möglichen Tetrasaccharide und der höheren Oligosaccharide. Allein für die Tetrasaccharide, die 12 Proz. vom Kondensat betragen, ergeben sich 384 verschiedene Möglichkeiten, wenn die Möglichkeit zur Bildung verzweigter Moleküle noch unberücksichtigt bleibt.

Daraus geht hervor, daß das Kondensat ein sehr kompliziertes Gemisch darstellt. Es erscheint aussichtslos, ein derartiges Gemisch quantitativ zu trennen. Eine quantitative Analyse läßt sich daher nur auf dem eingeschlagenen indirekten Wege ermöglichen.

IV. Einfluß der HCl-Konzentration auf das Gleichgewicht.

Aus Fig. 4 geht hervor, daß die Gleichgewichtskonstante des Glucose-Kondensationsgleichgewichts von der Gewichtskonzentration der verwendeten wässerigen Chlorwasserstoffsäure abhängig ist. Dabei unterscheiden sich zwei Konzentrationsgebiete. Während bis 18 Proz. HCl nur eine verhältnismäßig geringe Zunahme festzustellen ist, steigt die Gleichgewichtskonstante bei HCl-Konzentrationen über 18 Proz. bis zur höchsten gemessenen Konzentration von 40,8 Proz. stark an. Der aus den Versuchen von H. H. Schlubach und E. Lührs[1]) mit wasserfreiem (100 proz.) Chlorwasserstoff berechnete Wert ist jedoch nur wenig größer als der bei 40,8 Proz. beobachtete Wert, so daß die

[1]) Vgl. Anm. 3, S. 204.

wesentliche Änderung der Gleichgewichtskonstanten in dem verhältnismäßig engen Konzentrationsbereich von 18 bis etwa 50 Proz. HCl zu erfolgen scheint.

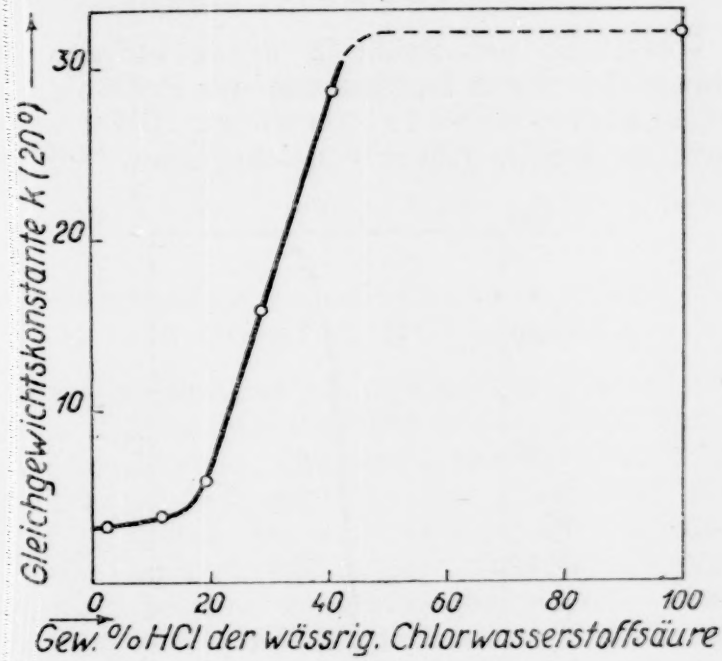


Fig. 4.

Gleichgewichtskonstante der Glucose-Kondensation in Abhängigkeit von der Gewichtskonzentration der wässerigen Chlorwasserstoffsäure bei 20°.

In gleicher Weise nimmt in diesem Konzentrationsbereich nach Dampfdruckmessungen an H_2O—HCl-Mischungen von M. Wrewsky, N. Sawaritzky und L. Scharloff[1]) der Partialdruck von Chlorwasserstoff zu (Fig. 5), wodurch nahegelegt ist, daß die Abhängigkeit der Gleichgewichtskonstanten von der HCl-Konzentration durch den mit steigender HCl-Konzentration sich ändernden Lösungszustand des Chlorwasserstoffs verursacht wird. Bekanntlich beruht diese Änderung auf dem Übergang des Chlorwasserstoffs von dem ionogenen in den molekularen Lösungszustand.

Ob es sich bei der Wirkung des molekularen Chlorwasserstoffs bei der Kondensation um eine Anlagerung von HCl an die Aldehydgruppe oder um eine Oxoniumchloridbildung von HCl und Glucose im Sinne von A. Hantzsch[2]) handelt, bleibt zunächst noch ungeklärt.

[1]) Z. physik. Chem. **112**, 97 (1924).
[2]) B. **58**, 612 (1925).

V. Methodisches.

1. Kondensation von Glucose in wässerigem Chlorwasserstoff verschiedener Konzentration.

Der Fortschritt der Reaktion wurde bis zur Erreichung des Gleichgewichts durch Bestimmung des Reduktionsvermögens nach Willstätter-Schudel[1]) verfolgt. Die Arbeitsweise ist dieselbe wie die bereits früher[2]) beschriebene. Die Reaktions-

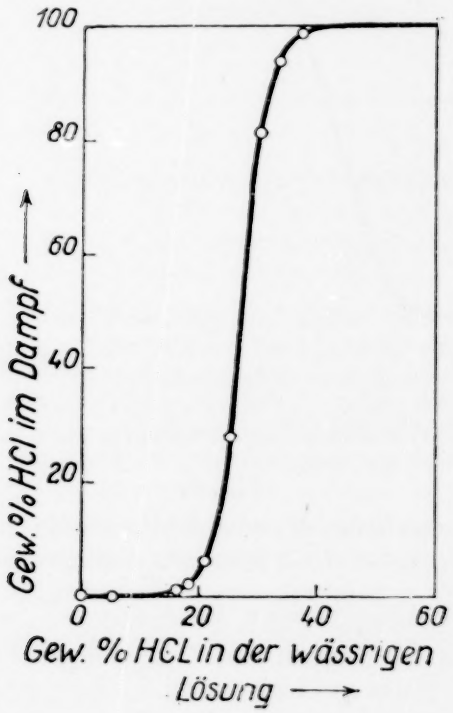


Fig. 5.

Gewichtskonzentration HCl im Dampf in Abhängigkeit von der HCl-Gewichtskonzentration der Lösung im System H_2O—HCl bei 20°.

dauer bis zur Einstellung des Gleichgewichts nimmt mit abnehmender HCl-Konzentration stark zu. Sie beträgt beispielsweise in 19,3 proz. HCl bei 20° etwa 80 Tage, während sie in 11,9 proz. HCl bereits etwa 200 Tage beträgt. Zur Abkürzung der Versuchsdauer wurde daher die Kondensation in 2,67 proz. HCl bei 70° gemessen und die Gleichgewichtskonstante auf 20° umgerechnet. Tab. 16 gibt ein Beispiel für eine Beobachtungsreihe wieder.

---

[1]) B. **51**, 780 (1918).
[2]) Vgl. Anm. 1, S. 188.

Tabelle 16.

Kondensation in 28,8proz. HCl bei 20°.

Glucose-Anfangskonzentration		Dichte d_4^{20}	Reduktionswert nach Tagen				Endwert
Mol/Liter	Gew.-%		6	11	24	46	
,0	15,15	1,189	0,811	0,810	0,784	0,764	0,764
,0	29,10	1,239	0,690	0,690	0,649	0,649	0,649
,0	42,10	1,281	0,619	0,596	0,559	0,546	0,546
,0	54,50	1,320	0,600	0,550	0,490	0,472	0,472

2. Kondensation von Glucose-methyl-äthern in 40,8proz. HCl bei 20°.

Die zur Kondensation herangezogenen Glucose-methyl-äther wurden nach Angaben des Schrifttums dargestellt und sämtlichst durch den Schmelzpunkt, Drehwert, Methoxylgehalt und Aldosewert auf ihre Reinheit geprüft. Der Fortschritt der Kondensationsreaktion wurde bis zum Gleichgewichtszustand in der gleichen Weise verfolgt, wie unter 1. für Glucose angegeben ist (Reduktionswert bezogen auf Methylglucose = 1). Die durch die HCl-Einwirkung erfolgende Abspaltung von 1—2 Proz. Methoxyl ist für den Kondensationsvorgang unwesentlich. Als Beispiel sei im folgenden die Kondensation von Tetramethyl-glucose angegeben.

Tabelle 17.

Kondensation von Tetramethyl-glucose in 40,8proz. HCl bei 20°.

Anfangskonzentration		Dichte d_4^{20}	Reduktionswert nach Tagen							Endwert
Mol/Liter	Gew.-%		5	7	11	17	27	35	41	
0,95	18,6	1,202	0,887	0,885						0,886
1,88	36,8	1,202	0,834	0,806			0,780	0,795		0,790
2,78	54,3	1,205	0,822	0,779	0,754	0,679	0,649	0,670		0,651
3,33	66,0	1,206	0,811	0,781	0,725	0,669	0,623	0,601	0,599	0,599

Darstellung von Oktamethyl-trehalose durch Kondensation von Tetramethyl-glucose in 40,8 proz. HCl.

10,00 g Tetramethyl-glucose wurden in 3,87 g 40,8proz. HCl gelöst (72,2proz. Lösung, 3,69 Mol/Liter). Nach 30 Tagen bei 20° betrug der Reduktionswert (bezogen auf Methyl-glucose = 1)

0,610. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde mit Bariumcarbonat neutralisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Ausbeute: 8,8 g Subst. = 92 Proz. d. Th. 8,62 g des Kondensationsproduktes wurden mit folgendem Ergebnis der Hochvakuum-Destillation unterworfen:

Fraktion	Badtemp.	Siedetemp.	Druck	Gewichtsmenge		OCH_3	Red.-Wert	$[\alpha]_D^{20}$ (Benzol)
				g	%			
1	80	ca. 50	$2{,}7 \cdot 10^{-3}$	1,20	13,9	56,7	—	+ 130,8°
2	120	92	$2{,}7 \cdot 10^{-3}$	4,54	52,6	51,0	0,949	+ 88,6°
3	170	133	$2{,}7 \cdot 10^{-3}$	2.70	31,4	53,0	0,047	+ 180,7°
Rückst.	—	—	—	0,18	2,1	47,5	--	—

Fraktion 1 wurde über Na destilliert: OCH_3 60,2 Proz., $[\alpha]_D^{20} = + 138{,}0°$ (Benzol). Die Molekulargewichtsbestimmung im Campher ergab:

7,20 mg Subst., 101,2 mg Campher, $\Delta t = 10{,}9°$, $M = 260$.

Fraktion 1 enthält demnach Tetramethyl-methyl-glucosid, das sich wahrscheinlich aus Tetramethyl-glucose und abgespaltenem Methoxyl in der hochkonzentrierten Lösung gebildet hat.

Fraktion 2 krystallisierte vollständig und ließ sich als *Tetramethyl-glucose* identifizieren. Ausbeute: 99 Proz. der nach der Gleichgewichtslage zu erwartenden Menge.

Fraktion 3 wurde über Na destilliert: OCH_3 54,5 Proz., ber. 54,6. $[\alpha]_D^{20} = + 186{,}1°$ (Benzol), $+ 176{,}5°$ (Äthanol), $+ 177{,}2°$ (Aceton), für α, α-Octamethyl-trehalose ist $[\alpha]_D^{20} = + 199{,}7°$ in Benzol. Die Molekulargewichtsbestimmung in Benzol ergab: 0,1811, 0,2780 g Subst. in 19,48 g Benzol. $\Delta t = 0{,}108°$, $0{,}161°$; $M = 444 \pm 6$ ber. für Octamethyl-trehalose $M = 454$. Reduktionswert: 0,78 Proz. der Glucose.

Bei der Hydrolyse entstand nur Tetramethyl-glucose, die sofort krystallisierte. Damit ist das Kondensationsprodukt als *Octamethyl-trehalose* erwiesen. Die Ausbeute beträgt 78 Proz. der nach der Gleichgewichtslage zu erwartenden Menge.

3. Hydrolyse der Glucose-Gleichgewichtslösungen mit Emulsin.

Das verwendete Emulsin (Präparat Merck) wurde durch Hydrolyse von Cellobiose auf seine Wirksamkeit geprüft:

0,1850 g Cellobiose + 0,2 g Emulsin + 10 ccm Acetatpuffer, mit Wasser auf 25 ccm verdünnt, $p_H = 4{,}4$.

Zeit (Stunden) . .	2,5	4,8	21,8	46,0	95,0	170	260
Reduktionswert . .	68,5	77,7	103,0	105,6	106,2	105,2	105,8

Maltose und α-Methyl-glucosid werden nicht gespalten, das Präparat ist also frei von α-Glucosidase.

Zur Hydrolyse der Glucose-Gleichgewichtslösungen wurden die salzsauren Lösungen je nach dem HCl-Gehalt mit der berechneten Menge $^n/_5$-Acetatpuffer auf p_H 4,4 eingestellt. Nach der Zugabe der Emulsinlösung, entsprechend 0,2 g Emulsin auf die gleiche Menge Kohlehydrat in 100 ccm, wurde die Hydrolyse durch Bestimmung des Reduktionswertes unter Berücksichtigung der Eigenreduktion des Emulsins verfolgt. Ergebnis in Tabelle 18 a—c.

Tabelle 18a.

Emulsin-Hydrolyse der in 11,9proz. HCl kondensierten Glucose.

Glucose-Anfangskonzentration	Reduktionswert nach Tagen				Endwert	Spaltungsgrad %
	8	10	13	17		
0,5	0,960	0,960	0,971	0,971	0,971	(9,4)
1,0	0,929	0,938	0,953	0,953	0,953	33,8
1,5	0,918	—	0,918	0,920	0,920	23,8
2,0	0,875	0,896	0,896	0,900	0,900	26,0
2,5	0,837	0,865	0,856	0,863	0,863	21,9
3,0	0,819	0,841	0,861	0,854	0,854	33,2

Tabelle 18b.

Hydrolyse der in 28,8proz. HCl kondensierten Glucose.

Anfangskonzentration	Reduktionswert nach Tagen		Endwert	Spaltungsgrad %
	20	30		
1,0	0,842	0,830	0,835	26,0
2,0	0,715	0,725	0,725	21,8
3,0	0,620	0,625	0,625	17,6
4,0	0,568	0,568	0,568	18,2

Tabelle 18c.

Hydrolyse der in 40,8proz. HCl kondensierten Glucose.

Anfangskonzentration	Reduktionswert nach Tagen		Endwert	Spaltungsgrad %
	5	9		
1,0	0,660	0,680	0,670	3,0
2,0	0,529	0,526	0,527	3,0
3,0	0,443	0,453	0,447	5,0
4,0	0,383	0,383	0,383	4,4

4. Darstellung und Fraktionierung der permethylierten Glucose-Kondensate.

a) *Allgemeiner Arbeitsgang.*

Glucose-Lösungen bestimmter Konzentration in 40,8 proz. HCl wurden bei 20° (Thermostat) bis zum Erreichen des Gleichgewichtszustandes stehen gelassen. Zur Aufarbeitung wurden die Lösungen in eine wässerige Aufschlämmung von Bleicarbonat eingetragen. Nach dem Abfiltrieren des Bleichlorids wurde das in Lösung befindliche Blei mit Schwefelwasserstoff gefällt und die restliche Säuremenge nach dem Verjagen des Schwefelwasserstoffs mit Silbercarbonat entfernt. Geringe Mengen gelösten Silbers wurden mit Schwefelwasserstoff ausgefällt. Die von Schwefelwasserstoff befreiten Lösungen wurden durch eine Spur $^{n}/_{10}$-NaOH anf p_H 7 eingestellt und bei 35° i. V. zur Trockne eingedunstet.

Zur Methylierung wurden die Präparate in möglichst wenig Wasser gelöst und zunächst bei 30° mit Dimethylsulfat und Alkali vormethyliert. Am nächsten Tag wurde die Methylierung bei langsamer Steigerung der Temperatur bis auf 70° und unter tropfenweisem Hinzufügen der Reagentien fortgesetzt. Nach Isolierung des Methylats durch Ausschütteln mit Chloroform wurde die Methylierung mehrfach wiederholt. Bei der 4. Methylierung blieb der Methoxylgehalt konstant. Freie Hydroxylgruppen ließen sich nach der Methode von Verley und Bölsing[1]) nicht mehr nachweisen.

Die Fraktionierung der Permethylate wurde durch Destillation und Molekulardestillation im Hockvakuum erreicht. Zur quantitativen Ausführung wurden die Destillationen in Schliff-Apparaturen geeigneter Dimension vorgenommen. Bei den Molekulardestillationen bewährten sich die von K. Hess und F. Neumann[2]) angegebenen Gefäße.

b) *Ergebnisse.*

α) Glucose-Kondensat bei 1,0 mol. Glucose-Anfangskonzentration.

Darstellung: Ausgangsmenge 9,00 g Glucose; Ausbeute 7,57 g Kondensat (86 Proz. d. Th.); Reduktionswert 66,2 Proz. d. Glucose.

Methylierung: Aus 7,00 g Kondensat wurden nach 2 Methylierungen 8,00 g Methylat (86 Proz. d. Th.) erhalten, Methylgehalt: 50,6 Proz. OCH_3.

Nach 2 weiteren Methylierungen war der Methoxylgehalt konstant: 55,9 Proz. OCH_3. Freies Hydroxyl nicht nachweisbar.

---

[1]) B. **34**, 3354 (1901).
[2]) B. **70**, 723 (1937).

Das Ergebnis der Fraktionierung zeigt folgende Tabelle. Ausgangsmenge: 6,36 g Methylat.

Tabelle 19a.

Frakt.	Badtemp.	Siedetemp.	Druck	Gewichtsmenge g	Gewichtsmenge %	$[\alpha]_D^{20}$ (Benzol)	OCH_3	M	Freier Zucker g	Freier Zucker %
1	90°	58	$2 \cdot 10^{-3}$	3,150	49,5	+ 20,6°	61,9	248	2,270	48,0
2	200°	150—160	$3 \cdot 10^{-3}$	1,810	28,4	+ 102,0°	53,8	435	1,380	29,2
3	170°	subl.	$2 \cdot 10^{-4}$	0,589	9,25	+ 117,5°	50,5	655	0,454	9,6
4	190°	subl.	$2 \cdot 10^{-4}$	0,526	8,25	+ 126,6°	49,1	752	0,404	8,5
Rückst.	—	—	—	0,283	4,45	+ 129,2°	46,7	877	0,213	4,5

Die unter M angegebenen Molekulargewichte wurden kryoskopisch in Benzol bestimmt:

β) Glucose-Kondensat bei 4,0 mol. Glucose-Anfangskonzentration.

Darstellung: Ausgangsmenge 36,00 g Glucose; Ausbeute 32,2 g Kondensat (92,5 Proz. d. Th.). Reduktionswert 33,6 Proz. der Glucose.

Methylierung: Aus 31,80 g Kondensat wurden nach einmaliger Methylierung 36,00 g Methylat (87 Proz. d. Th.) erhalten, Methoxylgehalt: 39,2 Proz. OCH_3. Nach 3 weiteren Methylierungen war der Methoxylgehalt konstant: 51,1 Proz. Gesamtausbeute 75 Proz. d. Th. Freies Hydroxyl nicht nachweisbar.

Das Ergebnis der Fraktionierung von 30,00 g Methylat zeigt folgende Tabelle.

Tabelle 19b.

Frakt.	Badtemp.	Siedetemp.	Druck	Gewichtsmenge g	Gewichtsmenge %	$[\alpha]_D^{3}$ (Benzol)	OCH_3 %	M	Freier Zucker g	Freier Zucker %
1	100°	75	$2 \cdot 10^{-2}$	4,70	15,7	13,5°	61,8	248	3,42	14,9
2	200°	150—160	$1 \cdot 10^{-2}$	4,75	15,8	87,7°	54,7	442	3,68	15,9
3	180°	subl.	$2 \cdot 10^{-4}$	4,68	15,6	111,3°	51,0	652	3,62	15,6
Rückst.	—	—	—	15,9	53,0	131,8°	47,1	1277	12,35	53,6
2,100 g der Rückstands-Fraktion wurden bei höherer Temperatur sublimiert:										
1a	250°	subl.	$1 \cdot 10^{-4}$	0,797	38,0	129,3°	48,0	944	0,617	37,6
Rückst.	—	—	—	1,303	62,0	134,9°	46,4	1660	1,020	62,4

Herrn Prof. Dr. K. Hess sage ich für die Förderung der Arbeit, insbesondere für zahlreiche wertvolle Ratschläge meinen herzlichsten Dank. Fräulein Ingeborg Wiele und Fräulein Auguste Mellin danke ich für geschickte und gewissenhafte Hilfe bei der Ausführung der Versuche.

Kurchi-Alkaloide. III.

Über das wirksame Hauptalkaloid Conkurchin.

Von *Alfred Bertho*.

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität München.]

(Eingelaufen am 8. Oktober 1943.)

Die *systematische Aufarbeitung des Rohextraktes* der Kurchi- oder Holarrhena-Alkaloide, über deren Ergebnisse vor wenigen Jahren berichtet wurde[1]), hatte u. a. zur Isolierung des *Conkurchinins*, eines mit dem im Vergleichstest für Ruhramöben bereits als pharmakologisch hochwirksam erkannten *Conkurchin*[1,2]) nahe verwandten Alkaloids geführt. Diese Beziehungen sind jetzt weiter untersucht worden. Ferner wurde ein Verfahren zur quantitativen *Abtrennung* und Isolierung des Conkurchins gefunden, wodurch dessen genaue Charakterisierung als zweites Hauptalkaloid ermöglicht wurde[3]). Schließlich wurde die *Konstitutionsermittlung der Kurchi-Alkaloide* in Angriff genommen. Durch die Überführung des Conkurchins in das seit langem bekannte *Conessin*[4]) ist der Zusammenhang zwischen diesen beiden Hauptalkaloiden hergestellt.

I. Kondensation von Conkurchin mit aliphatischen Oxyoxoverbindungen.

Die Beobachtung, daß beim Lösen von *Conkurchinin*, $C_{25}H_{36}N_2$, in verdünnter warmer Salpetersäure das charakteristische, schwer lösliche *Nitrat des Conkurchins*, $C_{21}H_{32}N_2 \cdot 2\,HNO_3 \cdot 1^1/_2\,H_2O$, gebildet wird[5]), führte zu dem Schluß, daß das Conkurchinin durch die Mineralsäure eine *Hydrolyse* erleidet, wobei einerseits Conkurchin und andererseits ein stickstofffreier Körper mit voraussichtlich 4 C-Atomen entstehen. Bei der ge-

[1]) A. Bertho, G. v. Schuckmann und W. Schönberger, B. 66, 786 (1933), I. Mitteil.; A. Bertho, Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 277, 237 (1939), II. Mitteil.

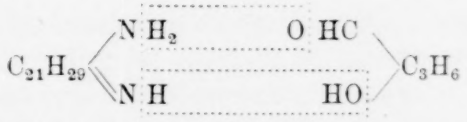
[2]) A. Bertho, Arch. Exp. Path. Pharm. im Druck.

[3]) Vgl. A. Bertho, D.R.P. Nr. 722 897 vom 23. April 1940. C. 1942, II, 2293.

[4]) Literaturzusammenstellung vgl. Dissertation L. Kaltenborn, Universität München 1940.

[5]) II. Mitteil. S. 255.

ringen Menge des aufgefundenen Conkurchinins war es nicht möglich, diesen letzteren Körper zu fassen. Der positive Ausfall der fuchsinschwefligsauren Reaktion charakterisierte ihn als Aldehyd. Aus der Tatsache, daß vom N-methylfreien Conkurchin im Gegensatz zum ditertiären Conkurchinin, das ein Dijodmethylat bildet, ein charakteristisches Jodmethylat nicht zu erhalten war, somit also keines seiner beiden N-Atome tertiäre Natur besäße, wurde weiterhin gefolgert, daß für den erwähnten zweiten Paarling der Hydrolyse ein Körper von der Zusammensetzung $C_4H_8O_2$, ein *Oxybutyraldehyd*, in Frage käme, der sich im Sinne des Schemas



in das Molekül des Conkurchins eingefügt hätte. Damit wäre das Conkurchin als primär-sekundäre Base charakterisiert. Das Vorhandensein der beiden basischen Gruppen im Conkurchin war schon aus Analogiegründen naheliegend, weil beim ditertiären permethylierten *Conessin*, $C_{24}H_{40}N_2$, Anordnung und Charakter der beiden N-Atome bereits durch eine Untersuchung von E. Späth und O. Hromotka[1]) geklärt worden sind. Danach liegt das eine in einer seitenständigen Dimethylaminogruppe, das andere als eine Methylgruppe tragender Ringstickstoff vor, der allerdings im Falle des Conkurchins, wie sich aus dem Vergleich der Formeln ergibt, auch tertiärer Natur sein könnte, was mit der Entstehung einer C,N-Doppelbindung gleichbedeutend wäre.

Nachdem es jetzt gelungen ist, bei der Umsetzung von Conkurchin mit Jodmethyl das *Dijodmethylat eines Dimethylconkurchins* zu isolieren, scheint der tertiäre Charakter des Ringstickstoffs außer Zweifel zu stehen, zumal auch bei der Acylierung des Conkurchins nur Disubstitutionsprodukte aufgefunden wurden. Dem entgegen stehen aber verschiedene andere Befunde. Daß sich Conkurchin auch als primär-sekundäre Base verhält, geht aus Beobachtungen hervor, die später mitgeteilt werden sollen.

Es ist nach den bisherigen Feststellungen somit möglich, daß Conkurchin in tautomeren Formen reagieren kann.

Da es wegen der geringen zur Verfügung stehenden Menge Conkurchinin nicht möglich war, das aldehydische Spaltstück zu fassen, wurde umgekehrt der oben besprochene Kondensationsvorgang nachzuahmen versucht.

---

[1]) E. Späth und O. Hromotka, B. **63**, 126 (1930).

Von den *fünf* theoretisch möglichen, sämtlich bekannten *Oxybutyraldehyden*, die für die Prüfung der Verhältnisse zunächst in Frage kamen, wählten wir unter den beiden *α*-Oxybutyraldehyden den *α-Oxyisobutyraldehyd*, $(CH_3)_2COHCHO$, unter den beiden *β*-Oxybutyraldehyden wegen seiner nahen Beziehungen zu Äthylalkohol bzw. Acetaldehyd das *Aldol*, $CH_3CHOHCH_2CHO$. Aus eben diesem Grund wurde schließlich auch das *Acetoin*, $CH_3COCHOHCH_3$, das allerdings keine Fuchsinschwefligsäure-Reaktion geben sollte, in die Untersuchungen einbezogen. Als diese drei isomeren Substanzen in heißer äthylalkoholischer Lösung mit Conkurchin in Reaktion gebracht wurden, zeigte es sich, daß tatsächlich mit *α-Oxyisobutyraldehyd* und *Acetoin* eine *Kondensation* zu erzielen war, die in guter Ausbeute zu *zwei* sehr gut krystallisierenden, *sauerstofffreien*, *isomeren basischen* Substanzen führte, die im Mischschmelzpunkt beträchtliche Depression aufweisen, während Aldol sich der Reaktion entzog. Überraschenderweise war jedoch eine *Kondensation zwischen Base und Oxyketoverbindung im Verhältnis 2 : 1* eingetreten, sodaß also keine der diskutierten Conkurchinin-Bildung voll vergleichbaren Verhältnisse vorliegen konnten.

Der Ketopaarling der erwähnten beiden Kondensationsprodukte kann durch *aromatische Aldehyde*, vor allem durch *Salicylaldehyd*, bereits in der Kälte verdrängt werden. Ebenso geben sie beide beim Erwärmen mit verdünnter Salpetersäure in Übereinstimmung mit dem Conkurchinin das schwer lösliche Nitrat des Conkurchins.

Mit *Glykolaldehyd* und *Acetaldehyd* kam keine Kondensation zustande. Mit *Crotonaldehyd* ließ sich jedoch in geringer Menge eine Substanz isolieren, die nicht mit Conkurchinin identisch war.

Die Frage nach der künstlichen Bildung des Conkurchinins während der Aufarbeitung ist nach diesen Ergebnissen zunächst zu verneinen. Es besteht also vorläufig keine Veranlassung, Conkurchinin nicht als selbständiges Alkaloid zu betrachten.

II. Die Arylidenverbindungen des Conkurchins.

Die Fähigkeit des Conkurchins, sich leicht mit gewissen aliphatischen Oxyoxoverbindungen zu kondensieren, legte den Gedanken nahe, diese Reaktion auch mit *Salicylaldehyd* durchzuführen[1]). Tatsächlich lieferte ein Kondensationsversuch in acetonischer Lösung unter Verwendung der früher gewonnenen

[1]) Über Salicylidenverbindungen primärer heterocyclischer Basen vgl. O. Fischer, B. **32**, 1301 (1899); E. Steinhäuser und E. Diepolder, J. pr. [2] **93**, 387 (1916); K. Feist, Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **272**, 106 (1934).

Mutterlaugen eines Ätherextraktes[1]) bereits in der Kälte in beträchtlicher Menge und mikrokrystalliner Form ein hellgelbes, in Aceton schwer lösliches Kondensationsprodukt, das sich als *Salicylal-conkurchin*, $C_{21}H_{30}N_2{=}CHC_6H_4OH$, erwies. Die Abscheidung eben dieser Schiffschen Base vollzieht sich mit ähnlicher Leichtigkeit auch in den *Rohextrakten*.

Auch mit anderen aromatischen Aldehyden wie *Benzaldehyd*, *m-Nitrobenzaldehyd*, *Anisaldehyd*, tritt Conkurchin in analoger Weise zusammen. Jedoch erweist sich das Salicylidenconkurchin, namentlich wegen seiner besonders geringen Löslichkeit, zur Abscheidung des Conkurchins als besonders vorzüglich geeignet.

Die farblosen oder schwach gelbstichigen Arylidenverbindungen des Conkurchins reagieren mit Jodmethyl unter Bildung gut krystallisierender *Monojodmethylate*. Sie lassen sich beim *Erwärmen mit verdünnten Mineralsäuren* quantitativ in Alkaloid und Aldehyd *spalten*; letzterer kann durch Wasserdampf oder durch Ausschütteln mit Äther leicht entfernt werden. Bei Verwendung der berechneten Menge verdünnter Salpetersäure zur Hydrolyse gewinnt man unmittelbar das charakteristische, schwer lösliche *Nitrat des Conkurchins* in reiner Form (vgl. S. 230). Damit ergibt sich eine ausgezeichnete und denkbar einfache *Methode* zur praktisch quantitativen *Abscheidung und Gewinnung des Conkurchins aus Extrakten*. In 100 Teilen einer *gesättigten Lösung* des Salicylalconkurchins in Aceton sind nämlich bei 17,5° nur 0,182 Teile der Substanz enthalten.

Das Verfahren der Kondensation mit Aldehyd läßt sich auch bei *Substitutionsprodukten* des Conkurchins anwenden, die noch die freie Aminogruppe enthalten.

Nicht der Kondensation mit Conkurchin fähig sind aromatische Ketone und Oxyketone.

Der günstige präparative Effekt der neuen Isolierungsmethode für Conkurchin ergibt sich daraus, daß aus einem Rohextrakt (E 4) 16,4 Proz. an dieser Base gewonnen werden konnten. Damit rückt das Conkurchin in den Rang eines *zweiten Hauptalkaloides* unter den Kurchi-Basen, dem wegen seiner im Vergleich mit Conessin besonders großen pharmakologischen Wirkung[2]) sich in erster Linie das Interesse zuwenden muß.

---

[1]) In der Hauptsache wurden die hier beschriebenen Versuche unter Verwendung eines Rohextraktes E 4, der uns von der Firma *C. F. Boehringer Sohn, Nieder-Ingelheim a. Rh.*, in dankenswerter Weise überlassen worden war und aus dem Jahre 1930 stammte, durchgeführt. Dieser Extrakt ergab mengenmäßig nach der in der II. Mitteilung beschriebenen Aufarbeitungsmethode gegenüber dem dort verwendeten Rohextrakt E 5 etwas abweichende Petroläther- und Ätheranteile, verhielt sich aber im übrigen wie dieser.

[2]) S. Anm. 2 S. 214.

Das aus unseren Extrakten und Extraktfraktionen in der beschriebenen Weise über die Salicyliden- und Benzylidenverbindung in größerer Menge gewonnene *Conkurchin* war bereits bei der erstmaligen Abscheidung von großer Reinheit. Es besaß chemische Kennzahlen (Schmelzp. 152,5 – 153°; $[\alpha]_D^{20} = -51{,}9°$), die sich bei nochmaliger Umkristallisation aus absolutem Äther nur unwesentlich veränderten.

Ein früher über das Nitrat erhaltenes Präparat zeigte $[\alpha]_D^{25} = -43{,}8°$ [1]). Dieser Unterschied ist vielleicht darauf zurückzuführen, daß Conkurchin als starke Base begierig Kohlensäure bindet, was sich besonders bei der Handhabung kleinerer Mengen ungünstig auswirkt.

Bei der *Umsetzung des Conkurchins mit Jodmethyl* in Gegenwart von absolutem Äthylalkohol war früher ein amorphes, hygroskopisches Salz vom unscharfen Schmelzp. 277° (unter Zers.) erhalten worden [2]), das zunächst als Jodmethylat des Conkurchins angesprochen wurde. Dieses Salz konnte nunmehr in reinem krystallisierten Zustand gewonnen werden. Es erwies sich als *Dijodmethylat des Dimethylconkurchins*, $C_{21}H_{30}N_2(CH_3)_2$, 2 CH_3I. Die Methylierung der Base erfolgt demnach unter sehr gelinden Bedingungen.

III. Hydrate und Alkoholverbindungen.

Im Verlauf der in der II. Mitteilung beschriebenen systematischen Aufarbeitung der durch Oxalsäure fällbaren Basen des Petrolätherextraktes der Bleifällung, unter denen das Conessin bei weitem überwiegt, sowie bei der Fraktionierung des Ätherextraktes der Bleifällung sind uns *hochschmelzende amorphe Substanzen* in die Hände gefallen, die nach dem Lösen in konz. Salzsäure beim Ausfällen einzeln oder im Gemisch zu den beiden Basen *Conkurchin* und *Conessidin* führten. Zwei dieser Substanzen konnten in krystallisiertem Zustand gefaßt werden. Die eine vom Schmelzp. 335—336° wurde in unserer I. Mitteilung bereits beschrieben, jedoch irrtümlicherweise, vor allem wegen ihrer ausgeprägten Krystallform, als selbständiges Alkaloid „Kurchenin" bezeichnet, während die andere vom Schmelzp. 323° in größerer Menge aus dem Ätherextrakt der Bleifällung isoliert werden konnte [3]). Beide lieferten beim Behandeln mit konz. Salzsäure nach dem Alkalischmachen *ausschließlich Conkurchin*, beim Behandeln mit warmer n-Salpetersäure dessen schwer lösliches, charakteristisches Nitrat, ließen sich aber aus den Lösungen in verdünnten Mineralsäuren mit Alkali unverändert ausfällen. Diese für die Kurchi-Extrakte *typischen*, auch von anderen Autoren [4]) beobachteten hochschmelzenden Formen sind von uns wegen ihres in vieler Hinsicht eigenartigen Verhaltens als „Molekülassoziate"

[1]) II. Mitteil. S. 253.
[2]) I. Mitteil. S. 789.
[3]) II. Mitteil. S. 241, 251.
[4]) D. H. Peacock und J. C. Chowdury, Soc., **1935**, 734.

aufgefaßt worden. Beim krystallisierten „Kurchenin" handelt es sich, den Analysenergebnissen nach, um ein Produkt der Anlagerung von Wasser an Conkurchin, das sich indes von den Alkaloidhydraten, wie sie vom Colchicin, Morphin und Geissospermin[1]) bekannt sind, durch seine außerordentliche Beständigkeit unterscheidet. N-Oxydbildung, die wegen des zu niederen Wasserstoffwertes diskutabel gewesen wäre, war bei „Kurchenin" ebenso wie in den übrigen Fällen auszuschließen, vor allem deshalb, weil die Spaltung mit Mineralsäuren glatt zu Conkurchin führt.

Diese Verhältnisse sind in der vorliegenden Untersuchung unter Verwendung des Rohalkaloidextraktes E 4 eingehend überprüft worden. Zur Gewinnung der hochschmelzenden Formen wurden die *Rohbasen* aus den *beiden* aufeinander folgenden *Oxalatfällungsanteilen des Petrolätherextraktes* [entsprechend Rohbase I und Rohbase II[2])] im Heißextraktor kurze Zeit mit absolutem Äther extrahiert. In der Extraktionshülse verblieben hierbei in beiden Fällen in absolutem Äther verhältnismäßig schwer lösliche Substanzgemische, die durch darauffolgende Extraktion mit Chloroform weiter gereinigt werden konnten. Aus den nach dem Verdampfen des Chloroforms in einer Menge von wenigen Prozenten des Rohalkaloids erzielten beiden *hochschmelzenden Rückständen* konnte im Falle der *Rohbase I* über das schwer lösliche Nitrat eine bisher noch nicht beobachtete *Base* von der Zusammensetzung $C_{23}H_{38}N_2$ und dem Schmelzp. 87—88° isoliert werden.

Diese Base liefert also ebenso wie das Conkurchin ein *schwer lösliches Nitrat*, unterscheidet sich aber von jenem durch seine fehlende Kondensationsfähigkeit gegenüber aromatischen Aldehyden, während sie vom *Kurchin*, mit dem sie gleiche Zusammensetzung besitzt, durch ihr schwer lösliches Nitrat unterschieden werden kann. Die neue Base liefert ein Acetylderivat. Bis zur weiteren genauen Kennzeichnung bezeichnen wir sie als „*Nitratbase II*". In geringen Mengen wurde aus der obigen Fraktion, wie schon früher, außerdem ein hochschmelzender Anteil isoliert, der *Conessidin* lieferte. Vgl. S. 231.

Im Gegensatz zu diesem Ergebnis ergab der Rückstand der *Rohbase II*, die aus den Mutterlaugen der ersten Oxalatfällung gewonnen worden war, bei der Krystallisation aus Aceton eine bei 302—303° schmelzende, aus Aceton in ausgezeichneten sechseckigen Blättchen krystallisierende Substanz, die durch konz. Salzsäure leicht in *Conkurchin* überzuführen war. Diese Substanz behielt bei wiederholtem Umkrystallisieren aus Aceton oder Benzol konstante Eigenschaften und war frei von Kohlensäure und Oxalsäure. Die zahlreichen Analysen der wiederholt aus ver-

[1]) A. Bertho und G. von Schuckmann. B. **64**, 2278 (1931).
[2]) II. Mitteil. S. 246.

schiedenen Lösungsmitteln umkrystallisierten Substanz stimmen leidlich auf die Zusammensetzung eines *Conkurchin-dihydrates*, $C_{21}H_{32}N_2$, $2\,H_2O$. Jedoch fällt auch hier — in geringerem Maß — die *Unstimmigkeit bei den Wasserstoff- und Stickstoffwerten* auf. Diese Unstimmigkeit hat sich bisher trotz aller Bemühungen nicht beheben lassen.

Außer dieser als Dihydrat formulierbaren Substanz sind im Verlauf der vorliegenden Untersuchung noch gelegentlich Krystallindividuen aufgetreten, die in ihrem chemischen Charakter dieser bzw. dem „Kurchenin" sowie dem Körper vom Schmelzp. 323° unter Zers. (vgl. oben) weitgehend ähnlich waren und die von diesen abweichende Analysen- und chemische Kennzahlen aufweisen. Bei der Hydrierung von Conkurchin in Methanol wurde verschiedene Male in geringerer Menge eine Substanz vom Schmelzp. 340—341° unter Zers. aufgefunden[1]). Außerdem konnte auch das schon früher beobachtete[2]), oben schon erwähnte, mit dem mutmaßlichen Conkurchin-dihydrat isomere *Conessidindihydrat*, $C_{21}H_{32}N_2$, $2\,H_2O$, vom Schmelzp. 291 bis 292° unter Zers., in krystallisiertem Zustand gewonnen werden.

Die Bestimmung des Molekulargewichts der Conkurchin-Verbindung vom Schmelzp. 302—303° auf kryoskopischem Wege in Benzol ergab einen auf das einfache Molekulargewicht stimmenden Wert.

Normale Hydrate sind auch in der Reihe der Kurchi-Alkaloide bekannt. So sind von S. Siddiqui und P. P. Pillay[3]) ein *Dihydrat des Conessimins* und von S. Siddiqui[4]) *Dihydrate des Isoconessimins* und *des Conimins* beschrieben worden. Diese Hydrate schmelzen alle gegen 100° und geben das gebundene Wasser leicht wieder ab.

In der *Salicylidenverbindung des Conkurchin-dihydrates* sind die beiden Molekeln Wasser erhalten geblieben. Daneben wurde die Schiffsche Base eines Mono-hydrates aufgefunden. Auch diese Substanzen geben bei der Analyse zu niedrige Werte für Wasserstoff.

Bis zur Klärung dieser Unstimmigkeit halten wir es für am wahrscheinlichsten, daß die beiden Doppelbindungen des Alkaloids für die Bindung des Wassers verantwortlich sind, daß es sich vielleicht um ein leicht dehydratisierbares Glycol handelt. Dafür würde auch sprechen, daß die Abspaltung von Wasser unter Bildung von Conkurchin durch konz. Salzsäure leicht zu erreichen ist, daß aber die Bedingungen für die Bildung des „Hydrats" bisher nicht feststellbar waren.

Für das *Dihydrat* des ditertiären *Conessidins* gelten die gleichen Erwägungen.

---

[1]) S. S. 237.
[2]) II. Mitteil. S. 241.
[3]) J. Indian. chem. Soc. **9**. 555 (1932).
[4]) J. Indian. chem. Soc. **11**. 283 (1934).

Verhältnisse ähnlicher Art werden bei den *Acylverbindungen des Conkurchins* angetroffen. In der II. Mitteilung wurde von uns die Darstellung eines vermeintlichen Triacetates vom Schmelzp. 263° beschrieben, das sich bei der Nachprüfung als *Äthylalkohol-Verbindung eines Diacetylconkurchins* erwies. Die Entfernung des überschüssigen Anhydrids aus dem Acetylierungsgamisch war damals durch wiederholtes Abdampfen mit absolutem Äthylalkohol erfolgt. Als dies unterblieb, wurde bei sonst gleichen Reaktionsbedingungen ein Produkt von der Zusammensetzung $C_{25}H_{38}N_2O_2$ erhalten. In ihm liegt das mit der Alkoholverbindung korrespondierende *Monohydrat des Diacetylconkurchins* vor. Der Zusammenhang der beiden Substanzen ergibt sich überzeugend daraus, daß das Hydrat bei längerem Kochen in absolutem Äthanol quantitativ in die Alkoholverbindung übergeht.

Bei der Benzoylierung mit Benzoylchlorid in Pyridin liefert Conkurchin ein *Hydrat des Dibenzoylconkurchins* von der Zusammensetzung $C_{21}H_{30}N_2(COC_6H_5)_2$, $1^1/_4\ H_2O$, das sich zum Unterschied von der entsprechenden Diacetylverbindung beim Kochen in Äthylalkohol nicht verändert.

IV. Die Überführung von Conkurchin in Conessin und Dihydroconessin.

Die Muttersubstanz des permethylierten *Conessins*, $C_{24}H_{40}N_2$, (I), wäre ein primär-sekundäres Amin von der Zusammensetzung $C_{21}H_{34}N_2$. Eine derartige Base will S. Siddiqui[1]) im *Conarrhimin* (VI) aufgefunden haben, was aber, nachdem Salze und Derivate dieser Base von ihm nicht beschrieben worden sind, noch weiterer Nachprüfung und Bestätigung bedarf. Jedenfalls ist auch eine Überführung des Conarrhimins in Conessin durch Methylierung oder umgekehrt eine Demethylierung des Conessins zu Conarrhimin nicht bekannt geworden[1]). Andererseits hat S. Siddiqui in den Basen *Conessimin*, $C_{23}H_{38}N_2$[2]), (II), *Isoconessimin*, $C_{23}H_{38}N_2$[3]), (III), *Conimin* $C_{22}H_{36}N_2$[3]), (IV), und *Conamin*, $C_{22}H_{36}N_2$[1]), (V), sämtliche theoretisch möglichen teilmethylierten Abkömmlinge obiger Substanz aufgefunden, von denen die beiden ersteren je 2 Methyle, die beiden letzteren je ein Methyl tragen. (Vgl. Schema nach Siddiqui.) Der Zusammenhang dieser Norbasen mit Conessin konnte, soweit es sich um Conessimin, Isoconessimin und Conimin handelte, durch deren Methylierung mit Formaldehyd-Ameisensäure zu Conessin[3]) sowie durch Demethylierung dieser letzteren ditertiären Base mit Bromcyan zu Isoconessimin und Conimin[4]) experimentell belegt werden. Für das nur in kleiner Menge aufgefundene, ungenügend charakterisierte Conamin steht dies ebenso wie für das Conarrhimin in jeder Hinsicht noch aus[1]).

---

[1]) Proc. Ind. Acad. Sci. Sect. A 3, 249—256 (1936).
[2]) J. Ind. chem. Soc. **9**, 555 (1932).
[3]) J. Ind. chem. Soc. **11**, 283, (1934).
[4]) J. Ind. chem. Soc. **11**, 787—795 (1934).

$C_{21}H_{31}$ mit $=NCH_3$, $-N(CH_3)_2$ (I); $C_{21}H_{31}$ mit $=NH$, $-N(CH_3)_2$ (II); $C_{21}H_{31}$ mit $=NCH_3$, $-NHCH_3$ (III)

$C_{21}H_{31}$ mit $=NH$, $-NHCH_3$ (IV); $C_{21}H_{31}$ mit $=NCH_3$, $-NH_2$ (V); $C_{21}H_{31}$ mit $=NH$, $-NH_2$ (VI)

Conkurchin, das wirksame Hauptalkaloid der Kurchi-Reihe, dessen Formel $C_{21}H_{32}N_2$ mit aller Sicherheit feststeht und das demnach nicht mit Conarrhimin, $C_{31}H_{34}N_2$, identisch sein kann, sofern hier in Ermangelung der wichtigsten Daten für letztere Base, wie Schmelzpunkt, Drehwert usw. überhaupt ein Vergleich statthaft ist, müßte unter der Voraussetzung, daß ihr das Grundgerüst der Kurchi-Alkaloide eigen und es sich bei ihr um eine primär-sekundäre Base handelt, bei der Permethylierung ein Dehydroconessin, $C_{24}H_{38}N_2$, liefern. Bei dieser Umsetzung unter Verwendung von Formaldehyd-Ameisensäure als Methylierungsmittel ließ sich jedoch kein krystallisierter Körper isolieren. Als aber das durch energische *katalytische Hydrierung des Conkurchins* mit Platinoxyd nach Adams in absoluter methanolischer Lösung erhaltene *Dihydroconkurchin*, $C_{21}H_{34}N_2$, unter den gleichen Bedingungen methyliert wurde, konnten bis zu 52 Proz. des eingesetzten Conkurchins an *Conessin*, $C_{24}H_{40}N_2$, isoliert werden, das nach Schmelzpunkt und Drehwert mit der aus den Holarrhena-Extrakten isolierten Base in jeder Hinsicht identisch war. Das *Dihydroconkurchin*, eine starke, leicht Kohlensäure bindende Base, liefert ebenso wie Conkurchin ein *schwer lösliches Nitrat*, vermag sich jedoch nicht wie jene Base unter den gelindesten Bedingungen mit Salicylaldehyd zu kondensieren. Dihydroconkurchin sollte mit dem Siddiquischen Conarrhimin identisch oder ein Isomeres dieser Base sein.

Zur Erzielung obiger *maximaler* Conessinausbeuten ist es notwendig, den Hydrierungsversuch erst dann abzubrechen, wenn rund 40 Proz. mehr als die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen worden sind, weil gleichzeitig eine *zweite*, noch schwerer hydrierbare *Doppelbindung* des Conkurchins Wasserstoff aufnimmt. Im Einklang damit steht, daß diese Überschußbeträge bei Verwendung höchst wirksamer Platinoxydkatalysatoren besonders hoch sind. In diesen Fällen ist dann das erhaltene Methylierungsprodukt Conessin besonders stark durch das im folgenden beschriebene *Dihydroconessin* verunreinigt und nur schwierig durch wiederholte Umkrystallisation von diesem zu trennen.

Da Conessin eine *einzige*, der Hydrierung nur schwer zugängliche Doppelbindung besitzt (vgl. S. 223), müssen demnach *im Conkurchin zwei Doppelbindungen* vorhanden sein, von denen diejenige bei der Hydrierung bevorzugt reagiert, die lediglich dem Conkurchin angehört. Bei ihr handelt es sich möglicherweise um eine dem heterocyclischen Ring angehörige C,N-Doppelbindung.

Falls die *Hydrierung* unter Verwendung großer Mengen Platinoxyd in langandauerndem Versuch *bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme* betrieben wird, wobei infolge von Nebenreaktionen meistens rund 20 Proz. mehr Wasserstoff, als die Theorie verlangt, verbraucht werden, gelingt es auch die reaktionsträge Doppelbindung zu hydrieren. Die Methylierung des so erhaltenen Hydrierungsproduktes mit Formaldehyd-Ameisensäure, die, anders als bei Dihydroconkurchin, in heftiger Reaktion erfolgt, liefert in mäßiger Ausbeute *Dihydroconessin*, $C_{24}H_{42}N_2$, das in jeder Hinsicht identisch war mit jenem, das wir durch Hydrierung des Conessins mit Platinoxyd erhalten haben (vgl. unten). Das im Hydrierungsgemisch vorhandene *Tetrahydroconkurchin*, $C_{21}H_{36}N_2$, ebenfalls eine starke, leicht Kohlensäure bindende Base, wurde nicht in reiner Form isoliert. Wir haben uns jedoch auch hier davon überzeugt, daß das Hydrierungsprodukt ebenso wie das Dihydroconkurchin (vgl. S. 235) nicht mehr zur Kondensation mit Salicylaldehyd — wenigstens unter den für Conkurchin gültigen gelinden Bedingungen — fähig ist.

Daß daher *die für Conkurchin typische Doppelbindung für den leichten Eintritt der Kondensationsreaktion verantwortlich* ist, ist dadurch erwiesen.

Katalytische Hydrierung des Conessins.

Um einen Vergleich zu ermöglichen, war es notwendig, *Dihydroconessin*, $C_{24}H_{42}N_2$, durch katalytische Hydrierung des Conessins zu gewinnen. Derartige Versuche sind bereits von E. Späth und O. Hromotka[1]) sowie etwa gleichzeitig von S. Osada[2]) durchgeführt worden. Das von ihnen erhaltene Hydrierungsprodukt schmolz bei 105—105,5° bzw. 104°. Diese Autoren haben Palladium (auf Tierkohle bzw. Bariumsulfat als Trägersubstanz) als Katalysator benutzt, das, wie bereits bei der Hydrierung des Conkurchins beobachtet wurde, ungeeignet ist zur Lösung dieser gleicherweise im Conkurchin wie im Conessin vorhandenen passiven Doppelbindung. Wir haben uns zu wiederholten Malen davon überzeugt, daß bei der Hydrierung reinsten Conessins mit dem wirksameren Platinoxyd nach Adams in methanolischer Lösung in praktisch quantitativer Ausbeute stets ein aus Aceton in langen Prismen, strohigen Nadeln oder rechteckigen Platten ausgezeichnet krystallisierendes Hydrierungsprodukt vom scharfen Schmelzp. 97,5° und dem Drehwert $[\alpha]_D^{19°} = +37{,}3°$ erhalten wird, das auch nach den Analysenzahlen zweifellos als *reines Dihydroconessin* anzusprechen ist. Wir er-

[1]) B. **63**, 126 (1930).
[2]) Journ. pharm. Soc. Japan, **1927**, 98.

klären uns die abweichenden Befunde jener Forscher dadurch, daß diese entweder ein räumlich Isomeres unseres Hydrierungsproduktes oder aber durch Krystallisation nur schwer trennbare Gemische von Conessin und Dihydroconessin in Händen gehabt haben, wie wir sie wiederholt bei den oben beschriebenen Methylierungsversuchen mit den Hydrierungsprodukten des Conkurchins nach unvollständiger Hydrierung des Conkurchins beobachtet haben. Für die letztere Annahme sprechen auch die mitgeteilten Analysenwerte, die eher den Werten des Conessins entsprechen.

Dihydroconessin liefert erwartungsgemäß ein *Dijodmethylat* und ein Dichlormethylat, aus dem auch das in Wasser schwer lösliche *Dimethylperchlorat* gewonnen wurde. Diese Salze zeigen große Ähnlichkeit mit den entsprechenden des Conessins. Jedoch sind die beiden Reihen in den Drehwerten stark unterschieden.

Der konstitutionelle Zusammenhang der beiden Hauptbasen der Kurchi-Reihe konnte durch die in der vorliegenden Arbeit beschriebene *Überführung des Conkurchins in Conessin* (*Trimethyl-dihydroconkurchin*) in den wichtigsten Punkten geklärt werden.

Versuchsteil.

Salze.

Einsäuerige Salze.

Sulfat[1]).

$C_{21}H_{32}N_2$, $^1/_2\,H_2SO_4$ (361,3)

Ber. C 69,75 H 9,21 N 7,75
Gef. C 69,24, 69,70 H 9,28, 9,53 N 7,56, 7,90.

Oxalat[1]).

$C_{21}H_{32}N_2$, $^1/_2\,C_2H_2O_4$ (357,3)

Ber. C 73,89 H 9,31 Gef. C 73,88 H 9,08.

Carbonat.

Es scheidet sich beim Einleiten von Kohlensäure in die nicht vollkommen wasserfreie ätherische Lösung der reinen Base in Form eines weißen, körnigen, amorphen Niederschlags ab. Beim Umkrystallisieren aus heißem Wasser, worin es sich schwer löst, wird das Salz hydrolysiert, so daß beim Abkühlen die *reine Base* in Form feiner Späne und zarter, fächerförmiger Krystalle erhalten wird.

$C_{21}H_{32}N_2$ (312,3) Ber. C 80,70 H 10,33 N 8,97
Gef. C 80,67 H 10,61 N 9,18.

[1]) I. Mitteil. S. 789.

Zur Umkrystallisation wurde daher das Salz in einer Mischung von Äthylalkohol und Wasser (1 : 1) gelöst und diese Lösung in einem weitlumigen Reagenzglas der Verdunstung überlassen. Nach längerer Zeit scheiden sich neben weißen Krystallkrusten scharfkantige, glänzende Nadeln des *Carbonats* ab, die mechanisch abgetrennt wurden. Das Salz entwickelt mit verdünnten Säuren stürmisch Kohlensäure und schmilzt unter Aufschäumen bei 149—150°. Zur Analyse wurde das rohe Salz verwendet.

$C_{21}H_{32}N_2$, $^1/_2\,H_2CO_3$ (343,4)

Ber.	C 75,16	H 9,69	N 8,16
Gef.	C 76,16	H 9,79	N 8,24.

Azid.

Es scheidet sich bei Zugabe von konz. Kaliumazidlösung zu der in 2 n-Essigsäure gelösten Base als schwach gelblicher krystalliner Niederschlag ab. Das zweimal aus warmem Wasser umkrystallisierte, nunmehr farblose Salz krystallisierte in kurzen Nädelchen oder langen, dünnen, schmalen Platten und schmolz unter Zersetzung und Bräunung bei 204,5°. In der Flamme ist keine Verpuffung zu beobachten.

$C_{21}H_{32}N_2$, N_3H, $^1/_4\,H_2O$ (359,8)

Ber.	C 70,04	H 9,38	N 19,47
Gef.	C 70,32, 70,12	H 9,66, 9,68	N 18,34, 18,36.

Zweisäuerige Salze[1]).

Jodid.

Eine Probe reinen Conkurchins wird in überschüssiger 2 n-Essigsäure gelöst und mit konz. Kaliumjodidlösung gefällt. Das zweimal aus Wasser umkrystallisierte Salz schmolz bei 278° unter Zersetzung. Zu Rosetten vereinigte, unregelmäßige, farblose Spieße.

$C_{21}H_{32}N_2$, 2 HJ (568,1)

Ber.	C 44,36	H 6,03	N 4,88
Gef.	C 44,01	H 6,51	N 4,93.

Die Einwirkung von Methyljodid auf Conkurchin.

1. *In absolutem Äthylalkohol.* 1,0 g Conkurchin wurde in 20 ccm absolutem Äthanol gelöst und mit 10 g Jodmethyl 3 Stunden auf dem Wasserbad im Sieden gehalten. Das im Vakuum zur Trockne gebrachte Reaktionsgemisch wurde in Wasser gelöst, die Lösung filtriert und mit Ammoniak alkalisiert. Etwas abgeschiedene weiße Base wurde durch Ausschütteln mit Äther entfernt. Der wässerige Anteil lieferte nach dem Eindunsten im Exsiccator 1.21 g vom *Dijodmethylat des Dimethylconkurchins* in krystallisierter Form. Durch Umkrystallisation aus absolutem Äthylalkohol werden farblose, kurze, flache Prismen erhalten, die bei 277° unter Zersetzung schmelzen.

$C_{25}H_{42}N_2I_2$ (624,2)

Ber.	C 48,07	H 6,78	N 4,49	NCH_3 18,60
Gef.	C 47,87	H 6,78	N 4,42	NCH_3 18,48, 18,96.

[1]) Vgl. hierzu II. Mitteil. S. 253—254.

Der zunächst entfernte kleine basische Anteil läßt sich in analoger Weise wie im nachfolgenden Versuch in eine *Salicylidenverbindung* überführen, die aus absolutem Äthylalkohol-Aceton in Platten von hellgelber Farbe krystallisiert und bei 123—124° unter Zersetzung schmilzt.

2. *In absolutem Methanol.* 0,5 g Conkurchin in 10 ccm absolutem Methanol wurden mit 5 g Jodmethyl 3 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie im obigen Versuch. Aus dem wässerigen Anteil wurden nach einmaliger Umkrystallisation 0,13 g des *Dijodmethylates der dimethylierten Base* erhalten. Der beim Alkalisieren mit Ammoniak ausfallende *basische Anteil* wurde hier ebenfalls in Äther aufgenommen. Die mit Pottache getrocknete Ätherlösung ergab nach dem Abdestillieren einen blasig-erstarrten Rückstand, der in 50 ccm Aceton in Lösung gebracht werden konnte. Nach Zugabe von 0,2 g Salicylaldehyd wurde auf 10 ccm eingeengt. Die abgeschiedene *Salicylalverbindung* konnte nach einiger Zeit abgesaugt werden. Die Mutterlauge lieferte eine weitere kleine Menge. Gesamtausbeute 0,23 g, die zweimal aus Methanol umkrystallisiert wurden. Die Substanz besitzt die Zusammensetzung $C_{30}H_{42}N_2O_2$. Von den drei in ihr durch Analyse ermittelten Methylgruppen liegt eine als O-Methyl, eine zweite als N-Methyl vor. Die dritte wird — wovon wir uns am Salicylalconkurchin (s. S. 228) überzeugt haben — durch die Salicylalaminogruppe angezeigt. Die Substanz zeigt in wässerig-alkoholischer Lösung positive Eisenchloridreaktion. Aus Methanol lange, ebenmäßige, hellgelbe Säulen, die bei 159,5° unter Zersetzung schmelzen.

$C_{30}H_{42}N_2O_2$ (462,4)

Ber. C 77,87 H 9,16 N 6,06 CH_3 9,75
Gef. C 77,86 H 9,16 N 6,11 CH_3 9,44.

Kondensation mit aliphatischen Oxyoxoverbindungen.

Mit Acetoin. 1 g Conkurchin in 30 ccm Äthanol wurde mit 1 g frisch destilliertem Acetoin 3 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Der Alkohol wurde im Vakuum weggenommen, der Rückstand in n-Salzsäure gelöst und diese Lösung dreimal ausgeäthert. Dieser Ätherauszug wurde verworfen. Sodann wurde alkalisiert und die alkalische Lösung dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Diese Ätherlösung ergibt nach dem Trocknen über Natriumsulfat bei weitgehendem Einengen bis auf wenige Kubikzentimeter einen öligen Bodensatz, aus dem langsam Rosetten auskrystallisieren. Sie wurden abgesaugt oder auf Ton abgepreßt und wiederholt mit Äther gewaschen. 0,13 g fast farblose Krystalle vom Schmelzp. 250°. Die Mutterlauge liefert eine zweite Ausbeute. Die Substanz wurde durch $^1/_2$stündiges Kochen mit viel Aceton, worin sie schwer löslich ist, in Lösung gebracht und krystallisierte entweder ausschließlich in großen, glitzernden, flachen Nadeln und Prismen oder in diesen untermischt mit wolligen Krystallrosettchen, die sich im Verlauf einiger Tage restlos in Nadeln und Prismen umwandeln. Die Substanz schmilzt bei 256—257° unter Braunfärbung. Beim Lösen der Substanz in sehr verdünnter Salpetersäure krystallisiert alsbald das *Nitrat des Conkurchins* aus. Bei längerem

Lagern verliert die Substanz an Aussehen infolge langsamer Zersetzung. Eigenschaften, wie sie in gleicher Weise beim *Conkurchinin* beobachtet wurden. Auch bei der Molekulargewichtsbestimmung in Campher nach Rast zeigen sich Anzeichen von Zersetzung.

$C_{46}H_{68}N_4$ (676,6)

Ber. C 81,59 H 10,13 N 8,28
Gef. C 81,11, 81,06, 81,44 H 10,01, 9,54 9,81 N 7,91, 8,15 8,13.

$C_{25}H_{36}N_2$ (364,3) Ber. C 82,35 H 9,96 N 7,69.

Ber. Mol.-Gew. 677 Gef. Mol.-Gew. 564.

Mit α-Oxyisobutyraldehyd. 0,3 g Conkurchin, die in 10 ccm Äthanol gelöst waren, wurden mit 0,3 g frisch aus dem Trimeren destilliertem Aldehyd (Siedep. 137°) 3 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Der Alkohol wurde im Exsiccator abgedunstet und der Rückstand im Kölbchen nach dem Aufnehmen in verdünnter Salzsäure dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Die Lösung wurde hierauf alkalisiert und dreimal ausgeäthert. Dieser farblose Ätherauszug lieferte nach dem Trocknen mit Natriumsulfat beim Abdampfen bis auf wenige Kubikzentimeter einen aus Rosettchen und Kugeln bestehenden Krystallbodensatz, der abgesaugt oder auf Ton abgepreßt wurde (Schmelzp. 246°). Zur Umkrystallisation wurde die Substanz im Verlauf einer halben Stunde in siedendem Aceton in Lösung gebracht, die beim Einengen schneeweiße Krystallrosettchen auskrystallisieren läßt, die bei 247° unter Braunfärbung schmelzen. Der *Mischschmelzpunkt* mit dem Acetoin-Kondensationsprodukt liegt bei 233—234°. Auch diese Substanz wird bereits in der Kälte durch Anreiben mit verdünnter Salpetersäure unter Abscheidung von *Conkurchinnitrat* hydrolysiert.

Die acetonische Lösung der Substanz liefert mit Salicylaldehyd bereits *in der Kälte* nach gelindem Abdunsten krystallisiertes *Salicylalconkurchin*, das durch Mischschmelzpunkt identifiziert wurde. Leichter und rascher geht diese Verdrängung *in der Hitze* vonstatten, wenn man die Lösung der Substanz in Aceton unter Zusatz von Salicylaldehyd auf dem Wasserbad behandelt. Bei gelindem Einengen scheidet sich die Salicylalverbindung in Nadeln ab.

$C_{46}H_{68}N_4$ (676, 6)

Ber. C 81,59 H 10,13 N 8,28
Gef. C 81,03, 81,13 H 10,29, 10,03 N 8,26, 8,19.

Ein unter ähnlichen Bedingungen unter Verwendung von *Crotonaldehyd* in geringer Menge gewonnenes krystallisiertes Kondensationsprodukt schmolz bei 172° und zeigte im Mischschmelzpunkt mit Conkurchinin starke Depression.

Arylidenverbindungen.

Salicylalconkurchin. Die Verbindung scheidet sich aus Lösungen des Conkurchins in Aceton bei Zugabe eines kleinen Überschusses von Salicylaldehyd nach ganz kurzer Zeit in Form gelblicher, scharfkantiger Nadeln ab. Sie ist unlöslich in Wasser, kaum im Petroläther, sehr schwer in Aceton, schwer in Acetonitril und mäßig in Methanol und Äthylalkohol löslich, aus welchen beiden Lösungsmitteln sie am besten umkrystallisiert wird. Die ganz reine Substanz besitzt einen ganz schwachen Stich ins Gelbliche und gibt bei 244,5—245° eine braune Schmelze. In wässerigem Äthylalkohol zeigt die Substanz tiefviolette Eisenchlorid-Reaktion.

$C_{28}H_{36}N_2O$ (416,3)	Ber.	C 80,71	H 8,72	N 6,73
	Gef.	C 80,54	H 8,90	N 6,86, 6,94.

Polarisation. 2mal umkrystallisierte Substanz. 2proz. Lösung. Chloroform. 2 dm-Rohr.

$\alpha = +0{,}624°$. $[\alpha]_D^{16{,}5°} = +15{,}60°$.

Jodmethylat. 0,1 g Salicylidenconkurchin wurde in 20 ccm einer Mischung von absolutem Methanol und Chloroform (1 : 1) gelöst und mit 3 g Jodmethyl 3 Stunden auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Bei weitgehendem Abdestillieren krystallisiert das quartäre Salz in gelben Nadelbüscheln sofort aus. Es wird aus Äthanol, worin es sich ziemlich leicht löst, umkrystallisiert. Schmelzp. 278°.

$C_{29}H_{39}N_2OJ$ (558,2)	Ber.	C 62,34	H 7,04	N 5,02
	Gef.	C 62,45	H 7,04	N 4,64.

Quantitative Bestimmung des Conkurchins als Salicylidenconkurchin.

50 g einer genau 1proz. Lösung von Conkurchin in reinem Aceton wurden mit 0,2 g reinem Salicylaldehyd (Merck) versetzt und verkorkt 2 Tage bei 15° stehen gelassen. Die Krystallisation des Salicylidenconkurchins setzt alsbald ein. Die gelblichen Krystalle werden auf einer kleinen, gewogenen Glasfilternutsche abgesaugt, mit wenig Aceton gewaschen, im Exsiccator getrocknet und gewogen, 0,5142 g. Das Filtrat wurde bis auf genau 5,0 g abdestilliert und nach einem Tag eine zweite kleinere Krystallisation gewonnen, 0,1185 g. *Gesamtausbeute 0,6327 g*, was *94,92 Proz. der Theorie* entspricht.

Benzalconkurchin. 0,5 g der Base wurden in 10 ccm Aceton gelöst und mit 12 kleinen Tropfen Benzaldehyd aus der Pipette versetzt. Das Kondensationsprodukt fällt sofort aus. Beim Stehen über Nacht vermehrt sich die außer der Fällung alsbald einsetzende Krystallisation. Die Substanz zeigt ähnliche Löslichkeitsverhältnisse wie Salicylidenconkurchin. Sie wurde aus einer Mischung von Äthanol mit Aceton umkrystallisiert. Farblose Spieße vom Schmelzp. 205,5—206°.

$C_{28}H_{36}N_2$ (400,3)	Ber.	C 83,94	H 9,06	N 7,00
	Gef.	C 83,84	H 9,04	N 6,97.

Polarisation. 2proz. Lösung. Chloroform. 2 dm-Rohr.
$\alpha = -0{,}495^0$, $[\alpha]_D^{20} = -12{,}38^0$.

Jodmethylat. ,0 g der Substanz wurden in einer Mischung von 30 ccm absolutem Methanol u d 30 ccm Chloroform gelöst und mit 6 g Jodmethyl 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach weitgehendem Abdestillieren des Lösungsmittels erstarrt der Rückstand zu einem Krystallbrei, der abgesaugt wurde. Die Mutterlauge liefert beim Einengen einen weiteren Anteil. Ausbeute fast theoretisch. Aus Methanol werden durch vorsichtiges Umkrystallisieren große, derbe, farblose Pyramiden erhalten. Die Substanz schmilzt scharf bei 245,5°. Sie ist unlöslich in Wasser und Äther und mäßig löslich in Aceton.

$C_{29}H_{39}N_2I$ (542,2) Ber. N 5,17 Gef. 5,11.

m-Nitrobenzalconkurchin. Die Verbindung krystallisiert aus der acetonischen Lösung des Conkurchins nach Zugabe von in wenig Aceton gelöstem m-Nitrobenzaldehyd je nach den Konzentrationsverhältnissen unmittelbar oder erst nach einiger Zeit aus. Sie wurde aus Methanol umkrystallisiert. Schwach gelbliche Blättchen vom Schmelzp. 201—202° unter Braunfärbung.

$C_{28}H_{35}N_3O_2$ (445,3)	Ber.	C 75.46	H 7,92	N 9,44
	Gef.	C 75,28	H 7,96	N 9,78.

Polarisation. 2proz. Lösung. Chloroform. 1 dm-Rohr.
$\alpha = -0{,}1410^0$, $[\alpha]_D^{21^0} = -7{,}05$.

Anisalconkurchin. Die Verbindung scheidet sich in Form von gelblichen Krystallrosetten aus den mit Anisaldehyd versetzten acetonischen Conkurchinlösungen ab. Aus Aceton-Äthanol (2:1) werden beim Umkrystallisieren zu Rosetten vereinigte farblose Spieße erhalten, die bei 193—194,5° schmelzen.

$C_{29}H_{38}N_2O$ (430,3)	Ber.	C 80,87	H 8,90	N 6,51
	Gef.	C 80,78	H 8,88	N 6,45.

Polarisation. 2proz. Lösung. Chloroform. 1 dm-Rohr.
$\alpha = +0{,}062^0$, $[\alpha]_D^{19} = +3{,}1^0$.

Abscheidung des Conkurchins aus den Extrakten in Form der Arylidenverbindungen.

Bei der Isolierung des Conkurchins aus Extrakten genügt es, die vom Lösungsmittel befreiten Alkaloidgemische in 3—10 Raumteilen Aceton zu lösen und diese Lösung mit dem betreffenden Aldehyd, dessen Gewichtsmenge 10—25% des Extraktgewichtes betragen soll, zu schütteln. Die Abscheidung der Arylidenverbindung erfolgt bei hohen Conkurchinkonzentrationen und geringen verharzten Beimengungen meistens augenblicklich in mikrokrystalliner Form; bei niedrigeren Conkurchinkonzentrationen ist die Abscheidung der Schiffschen Base oft erst nach Tagen beendet, wobei große Krystalle erzielt werden. Erhitzen des Reaktionsgemisches auf dem Wasserbad ist in manchen Fällen angebracht. Meistens sind die erhaltenen Produkte bereits derart rein, daß sie nach dem Auswaschen mit dem Lösungsmittel zur Weiterverarbeitung geeignet sind. Sofern dies nicht der Fall ist, können sie leicht durch Umkrystallisation aus Methanol, Alkohol oder aus Gemischen beider mit Aceton gereinigt werden. Voraussetzung für einen günstigen Verlauf der Isolierung ist außerdem, daß eine Verharzung der Rohextrakte und Extraktaufarbeitungen, die unter dem Einfluß des Luftsauerstoffs erfolgt und der in erster Linie das hochempfindliche

Conkurchin anheimfällt, vermieden wird. Es ist daher zweckmäßig, die Extraktaufarbeitungen unmittelbar nach ihrer Gewinnung zur Abscheidung des Conkurchins zu benutzen.

Spaltung der Arylidenverbindungen.

Beispiel. 4,1 g Salicyliden-Verbindung wurden mit 50 ccm 2 n-Salzsäure 1 Stunde auf dem Wasserbad gespalten. Der in Form von Öltröpfchen sich abscheidende Aldehyd wurde durch Ausäthern entfernt und nach dem Alkalisieren der saueren Lösung die abgeschiedene Base ausgeäthert. Die farblose Ätherlösung wurde über Kali getrocknet. Beim Abdestillieren auf etwa 25 ccm krystallisierte die *reine Base* in Form von Nadelrosetten aus. *Ausbeute 2,65 g.* Theorie etwa 3 g.

Das so gewonnene *Conkurchin* besitzt bereits einen höheren Reinheitsgrad als unsere früher beschriebenen Alkaloidproben. Es zeigt einen Schmelzp. von 152,5—153° und einen Drehwert (—51,9°), der sich bei nochmaligem Umkrystallisieren aus Äther nur unwesentlich verändert (—50,8°). Als Schmelzpunkt derartiger Präparate wurde 154° ermittelt. Er blieb bei weiterer Umkrystallisation konstant.

Zur direkten Gewinnung des *Conkurchinnitrates* empfiehlt es sich, die Arylidenverbindung (1 Mol) mit n-Salpetersäure in der berechneten (2 Mol) oder höchstens schwach überschüssigen Menge durch kurzes vorsichtiges Erwärmen auf dem schwach siedenden Wasserbad auf 70° zu hydrolysieren. Nach dem Lösen des entstandenen Nitratkrystallisats durch Zugabe von Wasser und der Entfernung des Aldehyds durch Ausäthern oder Abdestillieren im Vakuum wird durch Konzentrieren der Lösung in praktisch quantitativer Ausbeute *reines* Conkurchinnitrat erhalten.

Hydrate und Alkoholverbindungen.

Conkurchin-dihydrat.

Gewinnung aus den Extrakten. Entsprechend den früheren Angaben[1]) für Extrakt E 5 wurden bei der Aufarbeitung von 1240 g Extrakt E 4 nacheinander zwei Rohoxalat-Fällungen erhalten, die getrennt auf Rohbase verarbeitet wurden. Die Rohbase aus der Hauptfällung (*Rohbase I*) hinterließ bei 6stündiger Extraktion mit Äther in einer Menge von 10,0 g einen mit Chloroform extrahierbaren, hochschmelzenden Hülsenrückstand, aus dem über ihr charakteristisches *Nitrat* eine bisher von uns noch nicht beobachtete Base von der Zusammensetzung $C_{23}H_{38}N_2$ und dem Schmelzp. 87—88° („Nitratbase II") erhalten wurde, deren Beschreibung später erfolgt. Hingegen hinterließ die *Rohbase II*, die aus dem Oxalatanteil abgeschieden war, der beim Einengen der Fällungsmutterlauge erhalten wird, bei ganz kurzfristiger,

[1]) II. Mitteil. S. 246.

höchstens etwa ½ stündiger Ätherextraktion in der Hülse einen Rückstand anderer Art, der zwecks Entfernung anorganischer Beimengungen ebenfalls mit Chloroform extrahiert wurde. Nach vollständiger Entfernung des Chloroforms, zum Schluß über Paraffin, hinterblieb in einer Menge von 37 g eine wachsartig erstarrte Masse, die in rohem Zustand, von etwa 70° ab sinternd, bei 270° schmolz. Sie bestand, wie sich im nachfolgenden zeigen wird, in der Hauptsache aus *Conkurchin-dihydrat* und *Conkurchin* selbst. Ersteres kann durch Umkrystallisation aus Aceton oder aus Aceton—Alkohol in krystallisiertem Zustand zur Abscheidung gebracht werden. Zweckmäßiger ist nachfolgendes Verfahren:

20 g der rohen Substanz wurden in verdünnter Salzsäure gelöst und mit Ätznatron die Basen ausgefällt. Hierbei wurde keinerlei Kohlensäureentwicklung beobachtet. Nach dem Alkalisieren wurden die Basen durch 5maliges Ausschütteln mit insgesamt 1 Liter Äther in Lösung übergeführt. Die Ätherlösung wurde nach dem Trocknen bis auf etwa 125 ccm abdestilliert. Hierbei krystallisiert das *Hydrat* aus (2,65 g). Ein weiterer Anteil wird beim Einengen der Mutterlauge auf die Hälfte erhalten (1,25 g). Aus der nun resultierenden Mutterlauge wurden nach Entfernung des Äthers und Aufnahme des Rückstandes (11,0 g) in 50 ccm Aceton durch Zugabe von 5 g Salicylaldehyd 4,6 g *Salicylidenconkurchin* gewonnen.

Aus der Mutterlauge dieser Fällung läßt sich in körnigen Krystallen oder in feinen Nadeln ein Hydrat vom Schmelzp. 291—292° (unter Zersetzung) in größerer Menge isolieren, das sich als *Conessidindihydrat* erwies. Diese Verbindung war von uns als *amorphe* Substanz schon in der II. Mitteilung beschrieben worden[1]).

$C_{21}H_{32}N_2$, $2\,H_2O$ (348,4)	Ber.	C 72,36	H 10,42	N 8,04
	Gef.	C 72,56	H 9,77	N 7,50.

Eigenschaften. Conkurchindihydrat zeigt keinen scharfen Schmelzpunkt. Nach der Umkrystallisation aus Aceton, eventuell unter Zusatz von wenig Äthanol, wird die Substanz in glasklaren, meist regelmäßigen, sechseckigen, scharfkantigen Platten erhalten, die, nachdem von etwa 170° ab Verfärbung und Zusammenbacken eingesetzt hat, bei 302—303° unter Zersetzung und Braunfärbung schmelzen. Weitere Umkrystallisation verändert diese Schmelzerscheinungen nicht. Bei der Umkrystallisation aus Benzol werden auch feine wollige Nadelrosetten erhalten. Die Substanz ist unlöslich in Wasser, schwer löslich in Aceton und Äther und mäßig löslich in Benzol und den Alkoholen. Sie liefert beim Lösen in der eben zureichenden Menge sehr verdünnter warmer Salpetersäure nach kurzer Zeit,

[1]) Ebda. S. 238, 251.

ebenso wie die anderen von uns beschriebenen Conkurchinhydrate, das schwer lösliche *Nitrat des Conkurchins*.

Analog dem Conkurchin selbst liefert dessen Dihydrat mit aromatischen Aldehyden bereits in der Kälte *Arylidenconkurchinhydrate*, von denen das *Salicylidenconkurchin-dihydrat* und das *Salicylidenconkurchin-monohydrat* erhalten wurden. Conkurchindihydrat gibt sein *Hydratwasser* auch unter energischen Bedingungen nicht ab. Nach wochenlangem Stehen im Exsiccator über Pentoxyd verlieren die glasigen Krystalle manchmal an Aussehen, ohne daß sich indes die sonstigen Eigenschaften der Substanz geändert hätten. Bei 4tägigem Trocknen bei 110° i. Hochv. wurde lediglich ganz geringfügige Sublimation beobachtet, ohne daß eine wesentliche Gewichtsabnahme eingetreten wäre. Hieran änderte auch die anschließende 1tägige Trocknung bei 150° i. Hochv. nichts. Bei der Salicylidenverbindung des Dihydrates wurde ähnliches beobachtet. Die Reaktionen auf N-oxydisch gebundenen Sauerstoff sind negativ. Conkurchindihydrat läßt sich aus verdünnt salzsaurer Lösung ohne Veränderung mit Alkali umfällen; nur bei Verwendung von kon. Salzsäure wird hierbei *Conkurchin* erhalten.

Die *spontane Bildung* und Abscheidung des Conkurchindihydrates beim Aufbewahren von Conkurchin-haltigen Extraktlösungen ist verschiedentlich beobachtet worden. Jedoch ließ sich aus der methyl-alkoholischen Lösung des reinen Conkurchins weder nach längerem Stehen in der Kälte, noch beim Erhitzen, noch nach Zusatz von Wasser Hydratbildung beobachten (siehe hiezu S. 237).

Die Analysenpräparate wurden mehrere Male aus Aceton, meist hernach noch aus Benzol umkrystallisiert.

$C_{21}H_{32}N_2$, $2\,H_2O$ (348,4)

Ber.	C 72,36	H 10,42	N 8,04
Gef.	C 72,58, 72,53, 72,23 72,06, 72,61, 72,65	H 9,78, 9,71, 9,59 9,68, 9,59, 9,67	N 7,34, 7,52, 7,04 7,08, 7,12, 7,48.

Molekulargewichtsbestimmung. 0,2996 g Subst., 31,5 g Benzol. $\Delta = 0{,}158°$.

Ber. Mol.-Gew. 348,4 Gef. Mol.-Gew. 308,2.

Polarisation. 1,5 proz. Lösung. Alkohol. 1 dm-Rohr.

$\alpha = -0{,}523°$. $[\alpha]_D = -34{,}87°$.

Es hat sich kein Anhaltspunkt dafür ergeben, daß in den erhaltenen Krystallisaten Gemische von Conkurchinhydrat mit Hydraten anderer Basen vorlägen. Bei der Umkrystallisation einer eingewogenen Menge des Hydrates ließ sich der Körper durch Aufarbeitung der Mutterlauge bis zu einer Menge von 90 Proz. in krystallisierter Form wiedergewinnen. Die Möglichkeit, daß in den Krystallindividuen Isomorphengemische von

Conkurchindihydrat mit den Hydraten anderer Basen vorliegen, wird außer durch die Überführung der Substanz in Conkurchinnitrat überzeugend durch die im nachfolgenden beschriebene Kondensation von Conkurchinhydrat mit Salicylaldehyd widerlegt, bei der sich 75 Proz. des eingesetzten Hydrates in Form von Salicylalconkurchin-dihydrat isolieren ließen, während der Rest zum größeren Teil als Salicylalconkurchin anfiel.

Salicylalconkurchin-dihydrat. Die Substanz scheidet sich nach einiger Zeit beim Versetzen der konz. acetonischen Lösung des Conkurchindihydrates mit Salicylaldehyd (30 Gew.-Proz. des Hydrates) bereits in der Kälte in zarten, oft windmühlenflügelartig angeordneten, hellgelben, großen Krystallblättern und -flittern oder in Nadeln und langen, flachen, durchsichtigen, rechteckigen Prismen und Platten ab, die scharf bei 205,5° unter Zersetzung schmelzen. Nötigenfalls ist mäßiges Eindunsten angebracht. Das Hydrat kann aus viel Äthanol umkrystallisiert werden, ohne wesentliche Änderung des Schmelzpunktes. Mischschmelzpunkt mit Salicylidenconkurchin (244,5—245°) bei 220—230°. Die Substanz verliert durch Kochen mit Tierkohle in äthyl-alkoholischer Lösung nicht ihre Färbung. Sie läßt sich aus verdünnten sauren Lösungen mit Alkali unverändert umfällen.

Versuch. 1 g Conkurchin-dihydrat (Schmelzp. 302—303°) wurde in 100 ccm Aceton 3 Stunden mit 0,5 g Salicylaldehyd unter Rückfluß gekocht. Es erscheinen bald gelbe Nadeln. Nach 3 Stunden wurden nochmals 0,5 g Salicylaldehyd zugesetzt und weitere 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Die beim Einengen des Reaktionsgemisches auf $^1/_3$ nach dem Abkühlen erhaltene Krystallisation wog 0,973 g (Schmelzp. 204,5—205,5°), entsprechend 75,0 Proz. d. Th. Aus der von Aceton bzw. Aldehyd befreiten Mutterlauge läßt sich noch eine kleine Menge Salicylidenconkurchin isolieren. Anhaltspunkte für die Gegenwart einer weiteren Base haben sich nicht ergeben.

	$C_{28}H_{40}N_2O_3$ (452,3)		
Ber.	C 74,28	H 8,91	N 6,19
Gef.	C 73,95, 74,44, 74,72 74,07, 74,47	H 8,34, 8,28, 8,30 8,27, 8,43.	N 6,46, 5,98

Die *Spaltung* des Salicylidenconkurchin-dihydrates wird wie bei den Arylidenbasen durch verdünnte Salzsäure in der Wärme bewerkstelligt. Sie führt zu Conkurchin und Salicylaldehyd.

Im *Entwässerungsversuch* bei erhöhter Temperatur verhält sich Salicylidenconkurchin-dihydrat ähnlich wie Conkurchindihydrat. Bei der Trocknung i. Hochv. bei 110° im Verlauf von 4 Tagen war lediglich eine ganz geringfügige Sublimation festzustellen; auch die anschließende Steigerung der Temperatur auf 150° bewirkte im Verlauf eines Tages keinen Gewichtsverlust. Im Exsiccator über Pentoxyd bleibt die Substanz monatelang unverändert.

Salicylalconkurchin-monohydrat. In einem Fall krystallisierten ohne erkennbare Ursache beim Zusammengeben von Conkurchindihydrat und Salicylaldehyd in acetonischer Lösung derbe hellgelbe Krystalle in Form

viereckiger dicker Platten aus, die direkt der Analyse unterworfen wurden und die Zusammensetzung eines Monohydrates besaßen. Ihr Schmelzpunkt lag ebenfalls bei 205,5°. Beim Umkrystallisieren aus gewöhnlichen Alkoholen gingen sie, wie die Analyse erwies, in das Dihydrat über.

$C_{28}H_{38}N_2O_2$ (434,3) Ber. C 77,36 H 8,82 N 6,45
Gef. C 77,93 H 8,93 N 6,40.

Diacetylconkurchin-monohydrat. 10 g Conkurchin werden mit 200 g frisch destilliertem Essigsäureanhydrid 8 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Das Anhydrid wird sodann i. V. abdestilliert, der weiße, feste Rückstand im Kolben über Kaliumhydroxyd von letzten Resten Anhydrids befreit und sodann aus 500 ccm Aceton umkrystallisiert. Hierbei krystallisiert die Verbindung in farblosen, länglichen oder fast gleichseitigen, sechseckigen Platten oder feinen, verfilzten, etwa $^1/_2$ cm langen Nadeln aus, die oft zu Rosetten und Gruppen vereinigt sind. Schmelzp. 182—183° (Zers.). Aus der Mutterlauge wurden zwei weitere Krystallisationen gewonnen. Ausbeute insgesamt 9,5 g, 71 Proz. d. Th.

Gut löslich in den Alkoholen und mäßig in Chloroform. Beim Erhitzen mit Jodmethyl wird die Substanz nicht verändert. Zur Analyse wurde die 4mal aus Aceton umkrystallisierte Substanz benutzt. Sie verliert beim Trocknen i. V. nicht an Gewicht.

$C_{25}H_{38}N_2O_3$ (414,3) Ber. C 72,41 H 9,24 N 6,76 $COCH_3$ 20,77
Gef. C 72,25 H 9,19 N 6,78 $COCH_3$ 17,44.

Äthylalkoholverbindung des Diacetylconkurchins. Die Substanz wurde, wie auf S. 221 ausgeführt, bei der Acetylierung des *Conkurchins* unter Verwendung von Alkohol im Verarbeitungsgang schon früher erhalten[1]). *Reines* Diacetylconkurchin-monohydrat, bei dessen Darstellung die Verwendung von Alkohol vermieden wurde, wird durch längeres Kochen seiner absoluten äthyl-alkoholischen Lösung in die gleiche Verbindung umgewandelt. Das beim Einengen der alkoholischen Lösung erhaltene Krystallisat zeigte nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Aceton die charakterischen Krystallformen, Schmelzpunkt (263°) und Analysendaten der früher beschriebenen Acetylverbindung und war mit dieser in jeder Hinsicht identisch.

$C_{27}H_{42}N_2O_3$ (442,5) Ber. C 73,23 H 9,57 N 6,33
Gef. C 73,13 H 9,59 N 6,63.

Dibenzoylconkurchin-hydrat. Eine Lösung von 1,56 g Conkurchin ($^1/_{200}$ Mol) in 12,5 ccm Pyridin wurde langsam mit 3,5 g frisch destilliertem Benzoylchlorid versetzt und 5 Minuten geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde in sehr verdünnte Salzsäure gegossen und 3 mal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit n-Natronlauge und Wasser gewaschene und über Glaubersalz getrocknete Lösung lieferte nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels einen Rückstand, der über Paraffin getrocknet und unter Rückfluß in 200 ccm Aceton in Lösung gebracht wurde. Nach dem Filtrieren und Einengen auf $^1/_5$ schieden sich beim langsamem Abkühlen schmale, abgeschrägte, farblose Platten und wenig Nadelbüschel ab, die beide gleich schmolzen. Die Mutterlauge ergab einen weiteren, gleichfalls reinen Anteil. Durch erneute Umkrystallisation der Substanz werden einheitliche, gut aus-

[1]) II. Mitteil. S. 253.

gebildete Oktaeder und Polyeder erhalten, die nach schwachem Sintern gegen 267° schmelzen. Wiederholtes Umkrystallisieren aus Aceton verändert weder Schmelzpunkt noch Zusammensetzung der Substanz. Auch Trocknung bei 56° in der Pistole blieb ohne Einfluß. Eine Probe der Substanz, die 2 Stunden in absolutem Alkohol auf dem Wasserbad erhitzt worden war, wurde unverändert zurückgewonnen.

$C_{35}H_{40}N_2O_2$, $1^1/_4 H_2O$ (542,8)

Ber.	C 77,37	H 7,89	N 5,16
Gef.	C 77,38, 77,56, 77,26	H 7,73, 8,06, 7,95	N 5,11, 5,13.

Hydrierung des Conkurchins zu Dihydroconkurchin.

Es wurde Platinoxyd nach Adams verwendet, von dem Proben, die bei möglichst *niedriger* Temperatur (320—360°) hergestellt waren, sich als besonders wirksam erwiesen. Ein einige Monate lang gelagerter Katalysator dieser Art war den frisch bereiteten Präparaten in der Wirkung bedeutend überlegen. Der Katalysator wurde nicht vorreduziert.

0,78 g Conkurchin ($^1/_{400}$ Mol) vom Schmelzp. 154°, das über die reine Salicyliden-Verbindung gewonnen war, wurden in 39 ccm absolutem Methanol mit 0,1 g frisch bei 320—360° bereitetem Platinoxyd in der Hydrierbirne unter Wasserstoff geschüttelt. Nachdem 115 ccm aufgenommen waren, wurden erneut 0,1 g Platinoxyd zugefügt und bis zum Verbrauch von 135 ccm H_2 weiter geschüttelt. Versuchsdauer: 14 Stunden. Für 1 Mol H_2 ber. 60 ccm, für 0,2 g PtO_2 wurde die Aufnahme von 52 ccm H_2 festgestellt. Der Inhalt der Hydrierbirne wurde nun vom Platin abfiltriert, auf kleines Volumen eingeengt und mit Salzsäure i. V. zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und 3 mal ausgeäthert; dann wurde mit Natronlauge versetzt und 3 mal mit Äther ausgeschüttelt. Die über Pottasche getrocknete, auf ein kleines Volumen eingeengte Lösung schied nach 8 Tagen das rohe *Dihydroconkurchin* in Form einer Krystallkruste ab, von der eine auf Ton abgepreßte und mit Aceton gewaschene Probe bei 97—98° schmolz.

Die Hauptmenge wurde abgesaugt (0,4 g), in 5 ccm Aceton gelöst, von geringen, schwer löslichen Anteilen abfiltriert und mit wenig *Salicylaldehyd* versetzt. Die Lösung färbte sich hierbei gelb, jedoch trat keine Abscheidung von Krystallen ein, wie es in einer Parallelprobe mit Conkurchin ohne weiteres der Fall war. Erst bei weitgehendem Einengen ergab sich eine hellgelbe amorphe Abscheidung, die aus absolutem Alkohol nicht zur Krystallisation zu bringen war.

Die von obiger Krystallkruste abgesaugte Mutterlauge hinterläßt einen Rückstand von 0,35 g, aus dem durch Auflösen in sehr verdünnter Salpetersäure ein *Nitrat* zu isolieren war. Auch die aus diesem gewonnene krystalline Base ergab mit Salicylaldehyd lediglich eine orangegelbe amorphe Abscheidung.

Methylierung des Dihydroconkurchins zu Conessin.

Sie erfolgte unter den gleichen Bedingungen wie in den Methylierungsversuchen mit Conkurchin (vgl. S. 222). Zum ge-

samten Hydrierungsprodukt aus einem Hydrierversuch mit 0,78 g Conkurchin wurden im Schliffkölbchen 1,13 g 40proz. Formaldehydlösung, 0,77 g 90proz. Ameisensäure und 2,1 ccm Wasser gegeben und das Ganze unter Rückfluß im Paraffinölbad von 120 bis 130° zum Sieden erhitzt. Nach 1 Stunde wurden weitere 0,57 g Formaldehydlösung, 0,39 g Ameisensäure sowie 1,1 ccm Wasser hinzugefügt, so daß insgesamt das 3fache der für den Eintritt von 3 Methylen notwendigen Methylierungsmischung vorhanden war, und eine weitere Stunde bei der gleichen Temperatur im Paraffinbad belassen. Das Reaktionsgemisch wurde im Kölbchen über Kali und Pentoxyd restlos eingedunstet und der ölige Rückstand in verdünnter Salzsäure gelöst, filtriert und 2mal ausgeäthert. Sodann wurde mit Natron alkalisiert und 3mal mit insgesamt 150 ccm Äther ausgeschüttelt. Diese Ätherlösung wurde über Pottasche getrocknet und abdestilliert. Das zurückbleibende Öl scheidet im Exsiccator alsbald große Krystallblätter von *Conessin* ab. Beim Überschichten mit sehr wenig Aceton bedeckt sich der ganze Boden des Kolbens mit Krystallrosetten, die nach 3 Tagen abgesaugt und mit wenig Aceton gewaschen wurden, 0,38 g. Der Schmelzpunkt des Krystallisats lag bei 115—118°; der Mischschmelzpunkt mit reinstem Conessin vom Schmelzp. 126° bei 119—122°. Aus der abgesaugten Mutterlauge können durch wiederholtes Einengen weitere 0,08 g etwas weniger reines Produkt (Schmelzpunkt 112—114°) gewonnen werden, so daß insgesamt *0,46 g Conessin* isoliert werden konnten, was *51,7 Proz. d. Th.* entspricht. Die Base wird durch mehrfaches Umkrystallisieren aus Aceton gereinigt, bis sie die Kennzahlen des reinen Conessins besitzt. Auch Umfällen aus saurer Lösung mit Alkali und Ausschütteln mit niedrig siedendem Petroläther, wobei beim Einengen der mit Pottasche oder Natriumsulfat getrockneten Lösung alsbald Conessin auskrystallisiert, kann zur Reinigung benutzt werden. Der Drehwert einer solchen Probe, die im Mischschmelzpunkt mit Conessin vom Schmelzpunkt 126° keinerlei Depression zeigt, stimmte mit dem Drehwert der aus dem Rohextrakt isolierten Base überein.

$$[\alpha]_D^{21} = + 22{,}4^\circ \text{ (abs. Alkohol)}.$$

Umwandlung des Conkurchins in Dihydroconessin.

Falls die *Hydrierung* des Conkurchins in langandauernden Versuchen bis zum praktisch völligen Stillstand der Wasserstoffaufnahme durchgeführt wird, derart, daß auch bei neuerlichem Zusatz von Platinoxydkatalysator schließlich kein Wasserstoffverbrauch mehr registriert werden kann, der auf Kosten der zu

hydrierenden Substanz ginge, gelingt es bei der Methylierung des Hydrierungsproduktes in mäßiger Ausbeute das *Dihydroconessin* zu fassen. Hierbei wird mindestens die für *zwei* hydrierbare *Doppelbindungen* theoretisch erforderliche Menge Wasserstoff aufgenommen, meistens aber infolge von Nebenreaktionen um rund 20 Proz. überschritten. Dem im krystallinen Hydrierungsprodukt demnach vorhandenen *Tetrahydroconkurchin*, das nicht in reiner Form isoliert wurde, ist aber stets etwas Dihydroconkurchin beigemengt, was daran erkenntlich ist, daß das Methylierungsprodukt nicht ganz frei von Conessin zu erhalten ist, dessen Gegenwart bei der Isolierung des Dihydroconessins große Schwierigkeiten macht. Um die Conessinbildung bei der Methylierung perhydrierter Ansätze möglichst zu vermeiden, empfiehlt es sich, wie es im nachfolgend beschriebenen Methylierungsversuch geschehen ist, die beim Einengen der ursprünglichen ätherischen Lösung erhaltenen, offenbar stark dihydroconkurchinhaltigen ersten bzw. zweiten Fraktionen nicht zur Methylierung benutzen, weil andernfalls eine Trennung der methylierten Produkte durch Krystallisation erfolgen muß, die sehr schwierig ist.

In derartigen langandauernden Hydrierungsversuchen wurde die schon erwähnte *spontane Bildung* eines bei 340—341° unter Zers. schmelzenden *Hydrates* beobachtet, das den Analysenwerten und dem Schmelzpunkt nach nicht mit dem eingehend untersuchten Conkurchindihydrat vom Schmelzpunkt 302—303° identisch ist, jedoch ein schwer lösliches Nitrat liefert. Seine Menge war zur eingehenden Untersuchung zu gering.

1,25 g Conkurchin, die in 63 ccm absolutem Methanol gelöst waren, wurden mit 0,1 g Platinoxyd (Herstellungstemp. 320—340°) im Verlauf von 13 Tagen insgesamt 75 Stunden unter Wasserstoff in der Hydrierbirne geschüttelt. Nach einer Schütteldauer von 14 bzw. 39 bzw. 57 Stunden wurden 0,16 g Katalysator der gleichen Darstellung bzw. 2 mal 0,2 g eines bei höherer Temperatur hergestellten hinzugegeben. Im ganzen wurden 363 ccm H_2 verbraucht. Es berechnen sich 364 ccm, wovon 192 ccm auf die Hydrierung zweier Doppelbindungen, der Rest auf den Verbrauch durch den Katalysator entfallen. Nach Abbruch des Versuches wurde von Platin abfiltriert und die Lösung auf dem Wasserbad auf etwa 10 ccm eingeengt. Hierbei krystallisiert in feinen Nädelchen obiges *Hydrat* aus, von dem abgesaugt wurde. Es schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Methanol bei 340—341° unter Zers.

Gef. C 71,29 H 9,98 N 7,54.

Das Filtrat wurde im Exsiccator über Kali und Pentoxyd gänzlich zur Trockne gebracht und in n-Salzsäure gelöst. Nach 2maligem Ausschütteln dieser Lösung mit Äther wurde mit Natron alkalisiert und neuerdings mit insgesamt 200 ccm Äther 3mal ausgeschüttelt. Aus der getrockneten und auf wenige ccm eingeengten Ätherlösung schied sich in der Winterkälte am übernächsten Tag ein krystallisierter Bodensatz ab, der abgesaugt wurde und bei 97—98° schmolz. Durch Einengen wurde ein

zweiter und ein dritter, ebenfalls krystallisierender Anteil gewonnen mit den Schmelzpunkten 97° und 101—104°.

Zur *Methylierung* wurde aus den oben angegebenen Gründen der dritte Anteil und der Inhalt der Restmutterlauge, insgesamt 0,58 g, benutzt. Diese wurden im Schliffkölbchen unter Rückfluß mit 1,0 g 40 proz. Formaldehydlösung, 0,7 g 90 proz. Ameisensäure und 2,1 ccm Wasser 1 Stunde im Paraffinölbad von 120 bis 130° zum Sieden erhitzt. Sodann wurden weitere 0,5 g Formaldehydlösung, 0,3 g Ameisensäure und 0,9 ccm Wasser zugefügt und eine weitere Stunde auf dieser Temperatur gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde im Exsiccator zur Trockne gebracht, in verdünnter Salzsäure gelöst, ausgeäthert, mit Natron alkalisiert und 4 mal mit insgesamt 250 ccm Äther ausgeschüttelt. Ein flockiger Anteil bleibt hierbei ungelöst. Aus der auf 5 ccm eingeengten Ätherlösung krystallisiert auch in der Kälte nichts. Daher wurde der Äther restlos entfernt und der Rückstand heiß in etwa 20 ccm Aceton gelöst. Diese Lösung wurde von Ungelöstem abfiltriert und auf etwa 3—4 ccm eingeengt. Hierbei scheiden sich Öltropfen ab, während in der Acetonlösung nach 1 Tag Krystallrosetten erscheinen, mit denen das Öl angeimpft wurde. Alsbald setzte in diesem die Krystallisation kleiner Rosetten ein, die sich im Laufe von 14 Tagen vervollständigte, ohne daß indes der sirupöse Bodensatz gänzlich verschwunden wäre. Eine Probe dieser Krystallisation schmolz nach dem Abpressen auf Ton und Waschen mit Aceton nach kurzem Erweichen bei 97—97,5°, zeigte also bereits nahezu den Schmelzpunkt des reinen *Dihydroconessins*. Im Mischschmelzpunkt war keine Depression festzustellen. Das Krystallisat wurde sodann nochmals aus wenig Aceton umkrystallisiert. Man erhielt so Nadelrosetten der reinen Substanz, die in jeder Weise mit einem Vergleichspräparat identisch war.

Hydrierung des Conessins.

0,71 g ($^1/_{500}$ Mol) reinstes Conessin vom F.P. 126° wurden in 31,5 ccm abs. Methanol mit 0,1 g Platinoxyd (Herstellungstemp. 400—500°) in der Hydrierbirne im Verlauf von 3 Tagen bei 18stündiger Schütteldauer hydriert und weitere 2 Tage in der Hydrierapparatur belassen. Das Platinoxyd war für den Versuch nicht vorreduziert worden. Die Wasserstoffaufnahme betrug 90 ccm; es berechnen sich für eine Doppelbindung 48 ccm zuzüglich 26 ccm H_2-Verbrauch durch den Katalysator. Der Inhalt der Hydrierbirne wurde vom ausgeflockten Platin abfiltriert und die Lösung auf dem Wasserbad und schließlich im Exsiccator gänzlich zur Trockne gebracht. Das zurückbleibende

Öl erstarrte alsbald restlos zu strahligen Rosetten (Sonnen). Die Substanz schmolz meistens bereits nach einmaliger Umkrystallisation aus Aceton scharf bei 97,5°. Weitere Umkrystallisation veränderte diesen Schmelzpunkt in keiner Weise. *Dihydroconessin* krystallisiert in ausgezeichneter Weise in schneeweißen, langen, schmalen, säulenförmigen Prismen oder strohigen Nadeln. Im Mischschmelzpunkt mit reinstem Conessin vom F.P. 126° zeigt sich bei 97° beginnendes Zusammensacken und bei 103 bis 104° vollkommenes Schmelzen.

Die beschriebene Hydrierung wurde zur Gewinnung größerer Mengen Dihydroconessin wiederholt durchgeführt, wobei Ausbeuten von 92% an Dihydrobase isoliert wurden.

Zur Analyse wurde drei- bzw. viermal aus Aceton umkrystallisiert.

$C_{24}H_{42}N_2$ (358,3)	Ber.	C 80,37	H 11,81	N 7,82
	Gef.	C 80,45, 80,26	H 11,55, 11,45	N 7,91
$C_{24}H_{40}N_2$	Ber.	C 80,82	H 11,31	

Späth und Hromotka geben an: C 80,56, H 11,27.

Polarisation. 2proz. Lösung in abs. Alkohol. 1 dm-Rohr.

$\alpha = +0{,}746°$. $[\alpha]_D^{19°} = +37{,}3°$.

Dijodmethylat des Dihydroconessins. 0,5 g Dihydroconessin wurden in 20 ccm reinem Aceton gelöst und mit 1 g Jodmethyl 1 Stunde auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Die Bildung der quartären Verbindung setzt alsbald ein. Nach dem Abkühlen ist der ganze Kolbeninhalt zu einem Krystallbrei erstarrt, der abgesaugt wurde. Die eingeengte Mutterlauge liefert eine weitere Ausbeute. Rohschmelzpunkt 295° u. Zers. Die Substanz wurde aus Methanol umkrystallisiert, woraus sie in Form von zu Rosetten vereinigten Platten krystallisiert. Schmelzp. 303—304° u. Zers. Zur Analyse wurde eine längere Zeit im Exsiccator verwahrte Probe benutzt.

$C_{26}H_{48}N_2J_2$ (642,2)	Ber.	C 48,58	H 7,53
	Gef.	C 48,69	H 7,48

Zum Vergleich wurde aus reinstem Conessin (F.P. 126°) unter identischen Bedingungen das *Conessindijodmethylat* hergestellt, das bereits von Späth und Hromotka[1]) sowie von Siddiqui c. s.[2]) und von Osada[3]) beschrieben wurde. Unsere Probe schmolz nach der Umkrystallisation aus Methanol genau wie das Dihydroconessin-dijodmethylat bei 303—304° u. Zers. Im Mischschmelzpunkt beider war keinerlei Depression festzustellen. Nach obigen Autoren schmilzt das Conessinderivat bei 315—316° (im Vakuumröhrchen) bzw. bei 300—301°.

Zur Unterscheidung beider quartärer Salze ist der *Drehwert* geeignet.

Conessin-dijodmethylat:

$[\alpha]_D^{23°} = +11{,}5°$ (Wasser).

Dihydroconessin-dijodmethylat:

$[\alpha]_D^{21°} = +23{,}5°$ (Wasser).

---

[1]) S. Anm. 1 S. 215.

[2]) S. Siddiqui, R. H. Siddiqui und S. K. Sharma, Proc. Indian. Acad. Sci. Sect. **A. 4**, 283.

[3]) S. Anm. 2 S. 223.

Dimethylperchlorat des Dihydroconessins. Dieses Salz wurde über das *Dichlormethylat* hergestellt, das man erhält, wenn die wässerige Lösung der Diammoniumbase des Dihydroconessins mit Salzsäure zur Trockne gebracht wird. Beim Anreiben des so erhaltenen Salzrückstandes mit Aceton bilden sich Rosetten derber Nadeln des Dichlormethylates aus, die abgesaugt wurden. Die etwas hygroskopische Salzmasse wurde in Wasser gelöst und die Lösung mit konzentrierter Natriumperchloratlösung versetzt. Das ausfallende Dihydroconessin-dimethyl-perchlorat wurde aus Wasser unter langsamem Abkühlen umkrystallisiert. Feine weiße Nadelbüschel. Die Substanz zeigte beim Erhitzen von 310° ab lediglich Verfärbung, jedoch bis 345° kein Schmelzen. Zur Analyse wurde sie 4—5 Wochen im Exsiccator über Pentoxyd getrocknet.

$C_{26}H_{48}N_2O_8Cl_2$ (587,3)

Ber.	C 53,12	H 8,24	N 4,77	NCH_3 24,72
Gef.	C 52,93	H 8,34	N 4,98	NCH_3 24,92.

Dimethylperchlorat des Conessins. Es wird in entsprechender Weise wie seine Dihydroverbindung gewonnen. Es gleicht dem vorstehend beschriebenen Salz außerordentlich.

$C_{26}H_{46}N_2O_8Cl_2$ (585,3) Ber. C 53,31 H 7,92 N 4,79
Gef. C 53,27 H 7,87 N 4,79.

Drehwerte. *Conessin-dimethylperchlorat.* In 15 ccm abs. Methanol waren bei 23° 41,3 mg gelöst. $\alpha = +0{,}016°$. $[\alpha]_D^{23°} = +2{,}9°$.

Der α-Wert liegt innerhalb der Fehlergrenze.

Dihydroconessin-dimethyl-perchlorat. In 15 ccm abs. methanolischer gesättigter Lösung waren bei 21° 52,5 mg der Substanz gelöst.

$$\alpha = +0{,}2025°. \quad [\alpha]_D = +28{,}9°.$$

Die *Einhundertjahrstiftung der Universität München* und die *Gesellschaft der Freunde der Universität München* haben diese Untersuchung durch Bereitstellung von Mitteln in dankenswerter Weise unterstützt.

Abgeschlossen am 20. April 1944.

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, München; für den Anzeigenteil: Anton Burger, Berlin-Tempelhof — Verlag Chemie, G. m. b. H. (Geschäftsführer: Ed. G. Kreuzhage), Berlin W 35, Kurfürstenstr. 51
Zur Zeit ist Anzeigenliste Nr. 3 gültig — Printed in Germany
Druck: Robert Noske, Borna-Leipzig

Paul Gengenbach

Feinmechanische Werkstätten

Berlin-Neukölln

Anfragen vermittelt Verlag Chemie, Anz.-Verw., Berlin W 35

„MINÖL-NORMEN"

Abel-Pensky-Petroleumprober

Flamm- und Brennpunktprüfer

Destillierapparate für Mineralöle

Viscosimeter nach Engler

Benzin-Flammpunktprüfer

Sämtliche Untersuchungsapparate für Mineralöle, Fette

PRÄZISIONSAUSFÜHRUNG

Labor-Armaturen

für alle Zwecke u. in allen Ausführungen

GAS
DAMPF
WASSER
DRUCKLUFT
VACUUM

FISCHER & KASTNER

ZAHNRÄDER- UND ARMATURENFABRIK

Frankfurt/M.

Er lässt sich Reagenzien und Chemikalien Marke SCHUCHARDT kommen

Dr. THEODOR SCHUCHARDT

GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG

CHEMISCHE FABRIK

GÖRLITZ

Einheitsschliff-Geräte

aus

Schliffelementen

GLASWERK GREINER & FRIEDRICHS GMBH.

Anfragen vermittelt Verlag Chemie, Anz.-Verw, Berin W 35

Dimethylperchlorat des Dihydroconessins. Dieses Salz wurde über das *Dichlormethylat* hergestellt, das man erhält, wenn die wässerige Lösung der Diammoniumbase des Dihydroconessins mit Salzsäure zur Trockne gebracht wird. Beim Anreiben des so erhaltenen Salzrückstandes mit Aceton bilden sich Rosetten derber Nadeln des Dichlormethylates aus, die abgesaugt wurden. Die etwas hygroskopische Salzmasse wurde in Wasser gelöst und die Lösung mit konzentrierter Natriumperchloratlösung versetzt. Das ausfallende Dihydroconessin-dimethyl-perchlorat wurde aus Wasser unter langsamem Abkühlen umkrystallisiert. Feine weiße Nadelbüschel. Die Substanz zeigte beim Erhitzen von 310° ab lediglich Verfärbung, jedoch bis 345° kein Schmelzen. Zur Analyse wurde sie 4—5 Wochen im Exsiccator über Pentoxyd getrocknet.

$C_{26}H_{48}N_2O_8Cl_2$ (587,3)

Ber.	C 53,12	H 8,24	N 4,77	NCH_3 24,72
Gef.	C 52,93	H 8,34	N 4,98	NCH_3 24,92.

Dimethylperchlorat des Conessins. Es wird in entsprechender Weise wie seine Dihydroverbindung gewonnen. Es gleicht dem vorstehend beschriebenen Salz außerordentlich.

$C_{26}H_{46}N_2O_8Cl_2$ (585,3)	Ber.	C 53,31	H 7,92	N 4,79
	Gef.	C 53,27	H 7,87	N 4,79.

Drehwerte. *Conessin-dimethylperchlorat.* In 15 ccm abs. Methanol waren bei 23° 41,3 mg gelöst. $\alpha = +0{,}016°$. $[\alpha]_D^{23°} = +2{,}9°$.

Der α-Wert liegt innerhalb der Fehlergrenze.

Dihydroconessin-dimethyl-perchlorat. In 15 ccm abs. methanolischer gesättigter Lösung waren bei 21° 52,5 mg der Substanz gelöst.

$$\alpha = +0{,}2025°. \quad [\alpha]_D = +28{,}9°.$$

Die *Einhundertjahrstiftung der Universität München* und die *Gesellschaft der Freunde der Universität München* haben diese Untersuchung durch Bereitstellung von Mitteln in dankenswerter Weise unterstützt.

Abgeschlossen am 20. April 1944.

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, München; für den Anzeigenteil: Anton Burger, Berlin-Tempelhof — Verlag Chemie, G. m. b. H. (Geschäftsführer: Ed. G. Kreuzhage), Berlin W 35, Kurfürstenstr. 51
Zur Zeit ist Anzeigenliste Nr. 3 gültig — Printed in Germany
Druck: Robert Noske, Borna-Leipzig

Paul Gengenbach

Feinmechanische Werkstätten

Berlin-Neukölln

Anfragen vermittelt Verlag Chemie, Anz.-Verw., Berlin W 35

„MINÖL-NORMEN"

Abel-Pensky-Petroleumprober

Flamm- und Brennpunktprüfer

Destillierapparate für Mineralöle

Viscosimeter nach Engler

Benzin-Flammpunktprüfer

Sämtliche Untersuchungsapparate für Mineralöle, Fette

PRÄZISIONSAUSFÜHRUNG

Labor-Armaturen

für alle Zwecke u. in allen Ausführungen

GAS
DAMPF
WASSER
DRUCKLUFT
VACUUM

FISCHER & KASTNER

ZAHNRÄDER- UND ARMATURENFABRIK

Frankfurt/M.

Er lässt sich Reagenzien und Chemikalien Marke SCHUCHARDT kommen

Dr. THEODOR SCHUCHARDT

GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG

CHEMISCHE FABRIK

GÖRLITZ

Einheitsschliff-Geräte

aus

Schliffelementen

GLASWERK GREINER & FRIEDRICHS GMBH.

Anfragen vermittelt Verlag Chemie, Anz.-Verw, Berin W 35